

Université de Sherbrooke

Rôle de la testostérone dans la perception et la modulation de la douleur chez les hommes

Par
Catherine Pagé
Département de chirurgie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques

Sherbrooke, Québec, Canada
Juillet 2010

Membres du jury d'évaluation :

Serge Marchand, Ph.D.	Directeur de recherche
Isabelle Gaumond, Ph.D.	Codirectrice de recherche
Sylvie Lafrenaye, M.D., M.Sc.	Membre du jury interne
Nicole Gallo-Payet, Ph.D.	Membre du jury externe

© Catherine Pagé, 2010



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 978-0-494-79761-7
Our file Notre référence
ISBN: 978-0-494-79761-7

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Rôle de la testostérone dans la perception et la modulation de la douleur chez les hommes

Par
Catherine Pagé
Département de chirurgie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques

Introduction : La perception inférieure des hommes face à un stimulus douloureux les rend plus tolérants à la douleur que les femmes. Parmi la multitude de mécanismes proposés pour expliquer ce constat, l'influence des hormones sexuelles (HS) dans le phénomène de la douleur demeure une hypothèse de choix. Beaucoup d'études se sont penchées sur le rôle des HS féminines (œstrogènes et progestérone) dans le phénomène de la douleur, mais peu d'entre elles ont considéré l'importance de l'HS mâle principale, la testostérone (T), dans ce phénomène. **Objectifs :** La présente étude avait pour but de déterminer l'influence de la T dans la douleur induite expérimentalement en comparant la perception de la douleur (seuils de douleur et de tolérance) et la modulation de la douleur (efficacité des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs [CIDN]) chez des hommes hypogonadiques (bas niveau de T) et des hommes eugonadiques (niveau de T normal). **Matériel et méthodes :** Les mécanismes excitateurs (perception) et inhibiteurs (modulation) de la douleur ont été mesurés à la suite d'un test de stimulation thermique (chaud) et un test d'immersion (froid) et ont ensuite été comparées entre le groupe d'hommes hypogonadiques et le groupe d'hommes eugonadiques. **Résultats :** Les hommes ayant un déficit de T démontrent des seuils de douleur ($p=0,024$) et de tolérance ($p=0,017$) plus bas que les hommes ayant un niveau de T normal. Par contre, aucune différence n'a été observée entre les groupes au niveau de l'efficacité des CIDN ($p > 0,05$). **Conclusions :** Les résultats indiquent que la T semble avoir un rôle protecteur contre la douleur (perception). La T expliquerait donc en partie la plus grande tolérance des hommes face à la douleur.

Mots clés : testostérone, douleur, perception, seuils, hypogonadisme

TABLE DES MATIÈRES

♦ PREMIER CHAPITRE ♦ INTRODUCTION.....	1
1.1 PROBLÉMATIQUE.....	1
1.1.1 La douleur selon le sexe.....	1
1.1.2 L'implication des hormones sexuelles dans la douleur.....	2
1.1.3 Objectifs de l'étude.....	2
1.1.3.1 Objectifs généraux.....	2
1.1.3.2 Objectifs spécifiques.....	3
1.2 RECENSION DES ÉCRITS.....	3
1.2.1 La douleur.....	3
1.2.1.1 La douleur dans toute sa complexité.....	3
1.2.1.2 Le chemin de la douleur.....	5
A) Transduction.....	6
B) Transmission.....	7
C) Perception.....	8
D) Modulation.....	8
1.2.2 La douleur chez les hommes et les femmes : un monde de différence.....	11
1.2.2.1 Perception de la douleur.....	11
1.2.2.2 Efficacité des CIDN.....	12
1.2.2.3. Réponse analgésique aux opiacés.....	14
1.2.2.4. Réponses autonomiques.....	16
1.2.3 Pourquoi la douleur est-elle différente entre les sexes?.....	18
1.2.3.1 Facteurs psychologiques.....	19
1.2.3.2 Facteurs socioculturels.....	21
1.2.3.3 Facteurs biologiques.....	21
1.2.4 Quand les hormones sexuelles s'en mêlent.....	22
1.2.4.1 Le système endocrinien.....	22
1.2.4.2 Production des androgènes.....	23
A) Hypothalamus.....	24
B) Hypophyse.....	24
C) Gonades.....	25
D) Glandes surrénales.....	25
1.2.4.3 Mécanisme d'action des androgènes.....	25
1.2.5 La recherche : testostérone et douleur.....	29
1.2.5.1 Études animales.....	29
1.2.5.2 Études humaines.....	31
A) Niveaux de testostérone dans différentes populations.....	31
B) Administration de testostérone chez des patients douloureux.....	33
♦ DEUXIÈME CHAPITRE ♦ MÉTHODOLOGIE.....	38
2.1 DEVIS DE L'ÉTUDE.....	38
2.2 POPULATION À L'ÉTUDE.....	38
2.2.1 Critères d'inclusion.....	39
2.2.2 Critères d'exclusion.....	39
2.2.3 Stratégies d'échantillonnage et de recrutement.....	39

2.2.4 Taille de l'échantillon	39
2.3 VARIABLES ET INSTRUMENTS DE MESURE.....	40
2.3.1 Variable indépendante.....	40
2.3.2 Variables dépendantes.....	40
2.3.2.1 Perception de la douleur.....	40
2.3.2.2 Efficacité des CIDN	40
2.3.3 Instruments de mesure	41
2.3.3.1 Échelle visuelle analogique.....	41
2.3.3.2 Thermode	42
2.3.3.3 Bain d'eau froide.....	43
2.3.3.4 Questionnaires.....	44
A) État de Santé.	44
B) BEM Sex Role Inventory (BSRI).	44
C) Rôle du sexe dans les attentes envers la douleur (RSAD).	44
D) Inventaire de dépression de Beck (humeur).....	45
E) Évaluation de l'anxiété.....	46
F) Échelle indicielle de stress.....	46
2.3.3.5 Électrophysiologie.....	47
2.4 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....	47
2.4.1 Calendrier de l'étude.....	47
2.4.2 Schéma de l'étude	47
2.4.2.1 Test de la thermode	48
A) Familiarisation.	48
B) Pré-test.	49
C) Test.....	49
2.4.2.2 Test de l'immersion dans l'eau froide.....	50
2.4.2.3 Dosage des hormones sexuelles.....	50
2.4.3 Analyses statistiques	51
2.4.4 Considérations éthiques	51
♦ TROISIÈME CHAPITRE ♦ RÉSULTATS	52
3.1 CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON	52
3.2 PERCEPTION DE LA DOULEUR.....	54
3.2.1 Test de la thermode	54
3.2.2 Corrélations entre la testostérone et la perception de la douleur	55
3.3 MODULATION DE LA DOULEUR.....	57
3.3.1 Test d'immersion	57
3.3.2 Efficacité des CIDN	58
♦ QUATRIÈME CHAPITRE ♦ DISCUSSION.....	60
4.1 LA TESTOSTÉRONNE, RÉEL ADVERSAIRE DE LA DOULEUR.....	60
4.2 LA TESTOSTÉRONNE : AUCUN EFFET NOTABLE SUR L'ACTIVATION DES CIDN	62
4.3 FORCES ET LIMITES.....	63
4.3.1 Forces.....	63
4.3.2 Limites	63
4.4 RETOMBÉES DE L'ÉTUDE.....	64

4.5 CONCLUSION	65
REMERCIEMENTS	66
RÉFÉRENCES	67
ANNEXE 1	82
VALEURS DE RÉFÉRENCE DES HORMONES SEXUELLES.....	82
ANNEXE 2	84
QUESTIONNAIRE ÉTAT DE SANTÉ	84
ANNEXE 3	88
QUESTIONNAIRE BEM SEX ROLE INVENTORY (BSRI)	88
ANNEXE 4	90
QUESTIONNAIRE RÔLE DU SEXE DANS LES ATTENTES ENVERS LA DOULEUR (RSAD)	90
ANNEXE 5	92
QUESTIONNAIRE INVENTAIRE DE BECK	92
ANNEXE 6	96
QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION PERSONNELLE (IASTA – Y1)	96
ANNEXE 7	98
QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION PERSONNELLE (IASTA – Y2)	98
ANNEXE 8	100
ÉCHELLE INDICIELLE DE STRESS	100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Efficacité des CIDN selon le sexe.....	13
Tableau 2 : Réponses analgésiques aux opiacés selon le sexe.....	15
Tableau 3 : Comparaison des niveaux de testostérone chez des patients douloureux et des sujets sains	33
Tableau 4 : Administration de testostérone chez des patients douloureux	37
Tableau 5 : Description de la séance expérimentale	48
Tableau 6 : Caractéristiques de l'échantillon	52

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Modèle circulaire de la douleur	5
Figure 2 : Première et seconde douleur	7
Figure 3. Les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur	9
Figure 4. Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs.....	10
Figure 5 : Facteurs expliquant la différence homme / femme face à la douleur	19
Figure 6 : Régulation hormonale de la testostérone.....	23
Figure 7 : Représentation schématique du niveau plasmatique de testostérone selon l'âge chez l'homme.....	26
Figure 8 : Devis descriptif comparatif	38
Figure 9 : Échelle visuelle analogique électronique (CoVAS) et l'EVA.....	42
Figure 10 : Test de la thermode.....	43
Figure 11 : Système du bain d'eau froide	43
Figure 12 : Niveau de testostérone libre selon les groupes	53
Figure 13 : Seuils de douleur et de tolérance selon les groupes	54
Figure 14: Corrélation entre le niveau de testostérone libre et le seuil de douleur	56
Figure 15 : Corrélation entre le niveau de testostérone libre et le seuil de tolérance	56
Figure 16 : Perception de la douleur durant le test d'immersion	57
Figure 17 : Efficacité des CIDN selon les groupes	58
Figure 18 : Seuils de douleur et de tolérance des hommes vs des femmes.....	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BDI	Beck Depression Inventory
BSRI	BEM Sex Role Inventory
Ca ²⁺	Calcium
CIDN	Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs
CoVAS	Computerized visual analog scale
CRC	Centre de Recherche Clinique
DHT	Dihydrotestostérone
EVA	Échelle visuelle analogique
HS	Hormones sexuelles
IASP	International Association for Study of Pain
IASTA	Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
IV	Intraveineux
MECD	Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur
NRM	Noyau raphé magnus
RA	Récepteur androgène
RSAD	Rôle du sexe dans les attentes envers la douleur
SC	Sous-cutané
SHBG	Sex hormone-binding globulin
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux parasympathique
SNS	Système nerveux sympathique
SGPA	Substance grise périaqueducale
T	Testostérone

♦ PREMIER CHAPITRE ♦

INTRODUCTION

1.1 PROBLÉMATIQUE

1.1.1 La douleur selon le sexe

En clinique, il a souvent été observé que certaines conditions douloureuses sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme (Moulin et al., 2002; Robinson et al., 1998; Unruh, 1996). De plus, contrairement à la croyance populaire qui insinue que les femmes sont plus tolérantes à la douleur, c'est plutôt le contraire qui est démontré dans les différentes études qui se sont penchées sur le sujet. En effet, il a été prouvé que les hommes ressentent moins la douleur que les femmes, donc que leur sensibilité est inférieure. Cela a été établi en fonction du fait que le seuil de douleur et de tolérance des hommes sont plus élevés (Ellermeier & Westphal, 1995; Feine et al., 1991; Lauterbacher & Rollman, 1993; Maixner & Humphrey, 1993) et que leur perception à la douleur est moins intense et de plus courte durée (Robinson et al., 1998).

Malgré le fait que les différences entre les sexes soient bien établies, les raisons qui expliquent ces différences demeurent encore ambiguës. De ce fait, plusieurs mécanismes ont été proposés pour tenter de mieux comprendre ces différences. Ceux qui prévalent résultent des interactions entre trois facteurs principaux: les facteurs psychologiques (l'anxiété, l'humeur, la dramatisation), les facteurs socioculturels (l'éducation, la culture) et les facteurs biologiques (les hormones sexuelles [HS] et les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs [CIDN]) (Fillingim, 2000a). Ils interviennent tous, à différents degrés, selon chaque individu et chaque situation.

Plusieurs de ces hypothèses ont été explorées, mais puisque les mêmes différences se retrouvent chez l'animal, les facteurs psychologiques et socioculturels ne semblent pas être suffisants pour expliquer les différences hommes / femmes. Voilà pourquoi l'intérêt porté

au rôle des HS dans la perception et la modulation de la douleur devient de plus en plus important. C'est cet aspect qui nous intéresse particulièrement.

1.1.2 L'implication des hormones sexuelles dans la douleur

Une étude a déjà démontré que les filles et les garçons prépubères ont des réponses similaires à la suite d'un stimulus nociceptif. Par contre, après la puberté, les hommes deviennent plus tolérants que les femmes face à un même stimulus (Robinson & Short, 1977). De plus, la perception de la douleur varie avec les fluctuations hormonales survenant tout au long de la vie, soit lors des différentes périodes du cycle menstruel, de la grossesse et de la ménopause (Riley et al., 1999). Ces constatations suggèrent fortement une implication des HS dans les réponses à la douleur.

La plupart des études faites sur le sujet se sont intéressées majoritairement aux HS femelles (oestrogène et progestérone). Seulement quelques-unes d'entre elles se sont attardées à l'HS mâle principale, la T. Ce déficit de connaissance au niveau du rôle de la T se doit d'être comblé puisque les hommes ayant une meilleure tolérance à la douleur, il est fortement envisageable d'associer la T à un rôle protecteur face à la douleur. Cette hypothèse a été d'ailleurs confirmée dans la grande majorité des recherches effectuées sur des modèles animaux, et ce, avec des stimuli nociceptifs variés. Par contre, jusqu'à ce jour, les études humaines sur le sujet sont peu nombreuses et peu concluantes. Le présent projet de recherche va donc permettre de diminuer cette lacune, dans le but de mieux comprendre l'implication de la T dans les réponses à la douleur.

1.1.3 Objectifs de l'étude

1.1.3.1 Objectifs généraux

L'objectif général de la présente étude est de déterminer, à l'aide d'approches psychophysiques, la relation entre la perception, la modulation de la douleur induite expérimentalement et le niveau plasmatique de T libre chez les hommes.

1.1.3.2 Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques de cette étude sont:

- 1) Évaluer les différences entre les seuils de douleur et de tolérance d'un groupe d'hommes hypogonadiques (bas niveau de T libre) et d'un groupe d'hommes eugonadiques (niveau normal de T libre).
- 2) Évaluer la différence entre les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur (MECD), plus particulièrement l'efficacité des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN), d'un groupe d'hommes hypogonadiques et d'un groupe d'hommes eugonadiques.

1.2 RECENSION DES ÉCRITS

Bien qu'il reste encore beaucoup à découvrir en ce qui a trait à la douleur, plusieurs études ont déjà fait le point sur quelques mécanismes entourant ce phénomène. La présente recension des écrits porte sur les connaissances actuelles sur la douleur et les facteurs responsables des différences dans la perception et la modulation de la douleur chez les hommes et les femmes. Les principaux concepts qui nous intéressent sont la douleur, les facteurs expliquant les différences hommes / femmes dans la réponse à la douleur et le rôle des HS, plus particulièrement la T, dans la douleur. Dans la section qui suit, un survol de la littérature existante sur ces différents concepts sera effectué.

1.2.1 La douleur

1.2.1.1 La douleur dans toute sa complexité

Peu importe l'âge, le sexe ou le milieu socioculturel, tout le monde a déjà vécu ou va vivre au moins une expérience douloureuse (blessure, maladie, inflammation...) au cours de sa vie. Selon l'*International Association for Study of Pain* (IASP), la douleur est définie comme étant une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable à la suite d'une lésion

réelle ou potentielle ou décrite en ces termes (Merskey & Bogduk, 1994). Le phénomène de la douleur est donc très large, puisque selon cette définition, elle englobe autant l'aspect physique que psychologique.

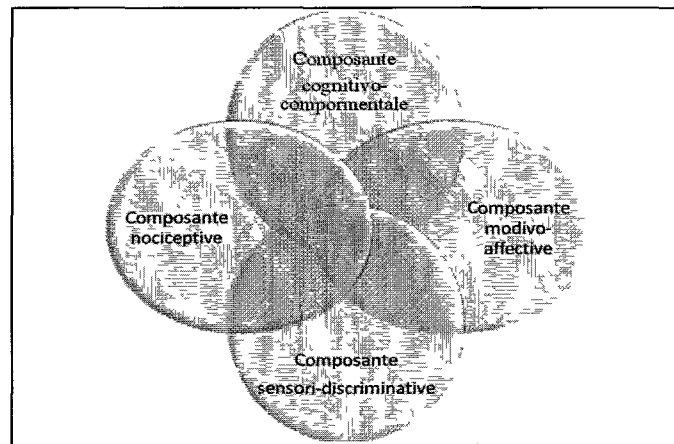
Bien que désagréable, la douleur est utile car elle permet de détecter les dommages infligés au corps afin de réduire au maximum les conséquences qui en découlent. Une analogie peut être faite entre le rôle de la douleur et celui d'une alarme. En effet, la douleur décèle et avertit en cas de maladie ou de blessure tout comme l'alarme le fait en cas de feu ou de danger. À la suite d'un dommage tissulaire, comme une brûlure, une coupure ou un coup, la douleur ressentie est normale, c'est la douleur aiguë. C'est cette dernière qui pousse à consulter pour recevoir des soins et qui permet de suivre l'évolution et la gravité du problème. Par contre, lorsque la douleur perdure dans le temps pour une période au-delà de trois à six mois (Besson, 1992), elle devient chronique, et c'est là qu'elle devient une menace pour l'organisme.

Comme mentionné précédemment, la douleur est loin d'être un phénomène simple puisqu'elle fait intervenir à la fois l'aspect physique (sensations) et psychologique (émotions). Ces deux dimensions sont sollicitées de façon plus ou moins importante dépendamment de l'interprétation, la perception et l'expérience de chacun. En raison de la multitude de facteurs qui peuvent influencer la perception de la douleur, cette dernière varie d'une personne à l'autre. Par exemple, des lacérations au niveau de la peau ou des brûlures sont des sévices qui habituellement sont très douloureux et que même seul leur évocation mène à des expressions faciales de souffrance. Par contre, pour un jeune garçon qui les subit afin de devenir un « homme » aux yeux de sa tribu, tolérer cette douleur est facile et beaucoup moins désagréable que pour d'autres dans une même situation et pour un même stimulus dans une situation différente (Marchand, 2009).

La complexité de la douleur en fait une expérience unique et subjective en soi, bien qu'elle soit universelle. Il est donc important de s'attarder à la nature et aux relations entre les quatre composantes qui constituent ce phénomène pour mieux comprendre son étendue. Les composantes incluses : (i) la composante nociceptive (activation des fibres

nociceptives), (ii) la composante cognitivo-comportementale (expressions faciales, mouvements), (iii) la composante motivo-affective (aspect désagréable) et (iv) la composante sensori-discriminative (intensité de la douleur). Ces dernières peuvent agir de façon individuelle, mais c'est surtout leurs interactions qui rendent la douleur propre à chacun (Figure 1).

Figure 1 : Modèle circulaire de la douleur



Tirée de Marchand S. (2009). Le phénomène de la douleur. 2^e édition, Chenelière/McGraw-Hill : Montréal, Canada.

Légende : Interactions entre les composantes de la douleur

En plus de pouvoir exister les uns indépendamment des autres, les composantes peuvent créer diverses combinaisons, impliquant parfois deux, trois ou la totalité des composantes. Cela est propre à chaque individu et à chaque situation.

1.2.1.2 Le chemin de la douleur

La douleur est modulée et contrôlée à différents niveaux, tant par des mécanismes excitateurs qu'inhibiteurs. Le trajet ascendant de l'information nociceptive débute en périphérie du corps et se termine au système nerveux central (SNC) (Marchand, 2008). L'information nociceptive passe par quatre étapes tout au long de son parcours : (i) la transduction de la stimulation, (ii) la transmission de l'information, (iii) la perception de la douleur et finalement (iv) sa modulation (Fields, 1987).

A) Transduction. Pour qu'un message nociceptif soit envoyé au cerveau, un dommage quelconque doit survenir au corps : brûlure, coup, choc, coupure... Ainsi, ce stimulus nociceptif, qu'il soit d'origine mécanique, chimique ou thermique, est perçu par les nocicepteurs situés en périphérie. Les nocicepteurs ne sont pas des récepteurs en tant que tel, mais plutôt des terminaisons nerveuses libres situées sur l'ensemble du corps, et ce, en grande quantité. Les fibres nociceptives sont classées en trois groupes et peuvent affecter indirectement ou directement la perception de la douleur: (i) les fibres Aα (A-Alpha), Aβ (A-Bêta), (ii) les fibres Ad (A-Delta) et (iii) les fibres C (Marchand, 2008). Chacun de ces types de fibres a une vitesse de conduction, un diamètre et un rôle distincts.

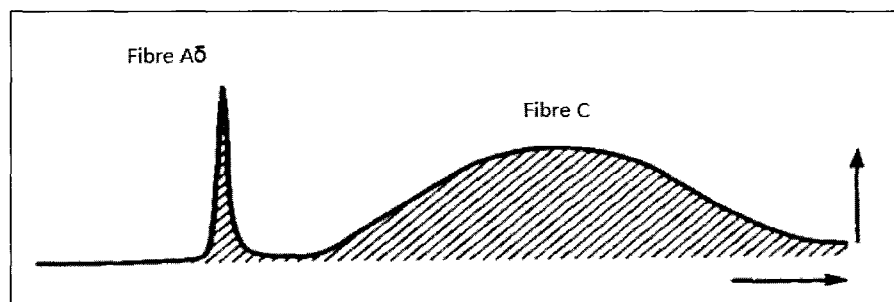
Les fibres Aα et Aβ sont les seuls types de fibres non-nociceptives, c'est-à-dire qu'elles sont les seules à s'activer à la suite d'un stimulus non douloureux tels un frottement, une caresse, une vibration. C'est leur seuil de réponse très bas qui les fait réagir à ces stimuli de faible intensité. Même si elles sont activées à la suite d'une information non-nociceptive, elles ont tout de même un rôle important à jouer au niveau spinal dans l'inhibition des afférences nociceptives. De ce fait, bloquer ces fibres résulte en une augmentation de la réponse douloureuse à un stimulus nociceptif (Price, 1999).

Les fibres Ad, dû à leur myélinisation, à leur grand diamètre (1 à 5 microns) et à leur grande vitesse de conduction (5 à 30 m/s), sont responsables de la première douleur ressentie à la suite d'un stimulus nociceptif (Marchand, 2009). C'est aussi leur capacité à transporter le message nociceptif très rapidement qui leur permet de participer au réflexe nociceptif, comme par exemple retirer son pied d'un bain trop chaud. Leur rôle est diversifié puisqu'il existe deux catégories distinctes de ces fibres. Les mécanorécepteurs comptent pour 20% de ces fibres et ils interviennent dans les douleurs rapides et localisées. Les récepteurs polymodaux, eux, regroupent entre 20 et 50% de ces fibres et ont un rôle à jouer au niveau des douleurs lentes et diffuses (Besson & Chaouch, 1987).

Les fibres C, les seules amyéliniques, ont un diamètre de 0,2 à 1,5 microns et conduisent l'information à une vitesse de 0,5 à 2 m/s. Ainsi, leur rôle majeur est associé à la seconde

douleur, soit celle qui est plus tardive et diffuse. L'intensité de la douleur dépend de ces fibres (Marchand, 2009). En raison de son petit diamètre, elles représentent, en nombre, la majorité des fibres nociceptives. Une stimulation nociceptive répétée produira une sommation temporelle des fibres C, c'est-à-dire une augmentation de la perception de la seconde douleur, sans affecter la perception de la première douleur (Vierck et al., 1997). Ce phénomène de sommation temporelle serait en partie responsable de la sensibilisation spinale, provoquant éventuellement des conditions de douleur chronique. La figure 2 permet de bien différencier le rôle des deux types de fibres nociceptives dans la perception de la douleur dans le temps.

Figure 2 : Première et seconde douleur



Tirée de Fields, H. (1987). Pain. McGraw-Hill Book Company: New-York, USA, p.26
Légende: La courbe représente la douleur dans le temps. Les fibres Ad conduisent la douleur rapidement tandis que les fibres C conduisent la douleur lentement.

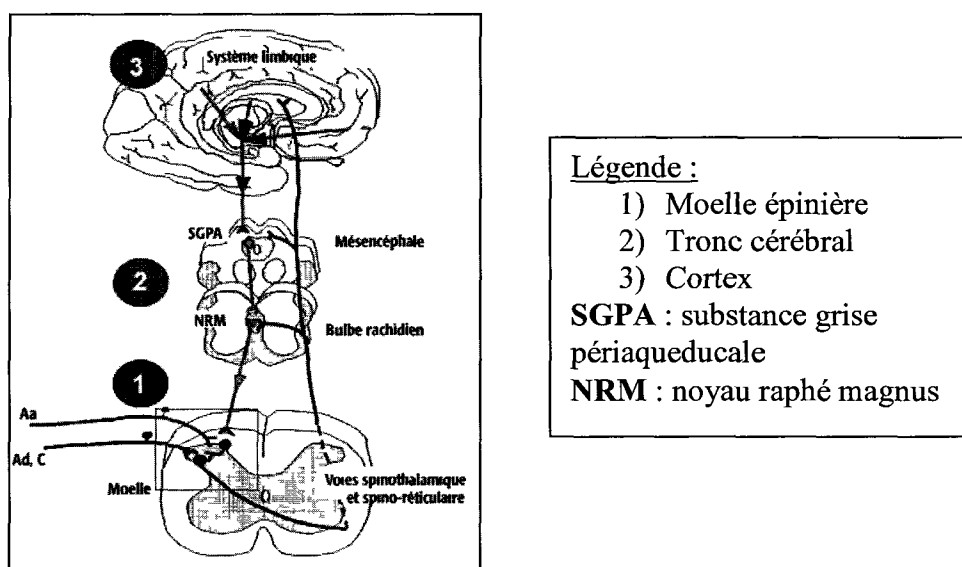
L'intensité du signal est proportionnelle à la fréquence des stimulations douloureuses et au nombre de nocicepteurs touchés (Le Bars & Willer, 2004).

B) Transmission. Une fois l'information nociceptive captée par les fibres nociceptives, ces dernières se chargent de la conduire par le neurone primaire, de la périphérie aux cornes postérieures de la moelle. C'est à ce niveau qu'a lieu le premier contact synaptique avec le neurone secondaire. Comme les cornes postérieures de la moelle renferment un réseau important de convergences synaptiques, les afférences y sont modulées avant de continuer leur chemin vers les centres supérieurs (Marchand, 2005b).

C) Perception. Après le premier contact synaptique au niveau de la moelle, les neurones secondaires envoient les afférences nociceptives dans les noyaux du thalamus par une des deux voies principales de la douleur: (i) la voie spinothalamique latérale et (ii) la voie spinoréticulaire. Plus précisément, le faisceau spinothalamique se projette dans les noyaux latéraux du complexe ventrobasal et ventro-postéro-médian, pour terminer son parcours au cortex somatosensoriel primaire et secondaire. Cette voie permet de qualifier la douleur, soit déterminer sa localisation, son type, sa durée et son intensité (Marchand, 2009). Pour sa part, le faisceau spinoréticulaire amène les afférences jusqu'aux noyaux centromédians du thalamus, pour ensuite se diriger vers le cortex frontal et le système limbique. Cette voie a une implication importante dans la composante motivo-affective de la douleur, soit la souffrance, les émotions, la mémoire et l'aspect désagréable qui s'y relie (Marieb, 1999). Contrairement aux faisceaux spinothalamiques qui sont majoritairement composés des fibres Ad, ce sont les fibres C qui prédominent dans la composition des faisceaux spinoréticulaires, ce qui fait que la douleur ressentie est lente et diffuse.

D) Modulation. La douleur est modulée à divers niveaux du SNC tout au long de son trajet ascendant et descendant. La modulation exercée par chacun de ces relais de la douleur peut être inhibitrice en créant une analgésie ou excitatrice en augmentant la douleur ressentie (Millan, 2002). Les systèmes endogènes de contrôle de la douleur peuvent être divisés en trois catégories selon leur origine. (i) Au niveau spinal, la théorie du portillon propose des effets localisés, (ii) au niveau du tronc cérébral et de la moelle, les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) permettent une inhibition descendante diffuse et finalement (iii) au niveau des centres supérieurs, la douleur peut être inhibée de façon locale ou diffuse selon les conditions. Les différents niveaux où sont modulées les afférences nociceptives sont présentés à la figure 3.

Figure 3. Les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur



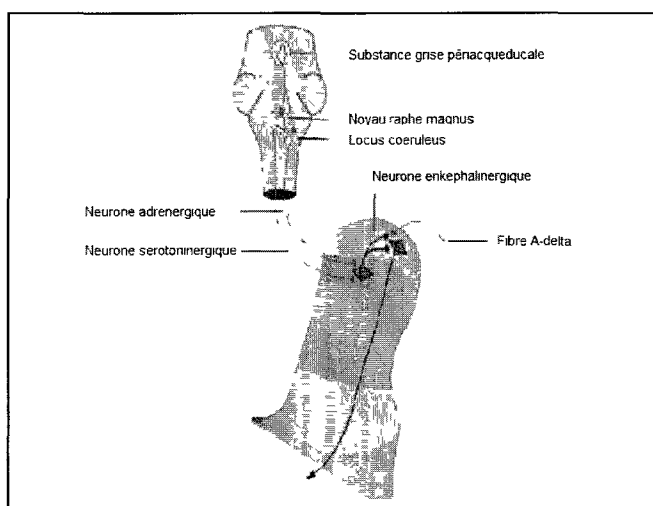
Tirée de Marchand, S. (2005a). Les douleurs d'origine centrale : quand la douleur est entre les deux oreilles. *Le Clinicien*, 20(2), 59-62.

La théorie du portillon est expliquée par l'activation des fibres non-nociceptives Aa et A β par l'entremise de touchers non douloureux tels un massage léger ou un frottement de la zone douloureuse (Melzack & Wall, 1965). Ces fibres activées recrutent des interneurons inhibiteurs dans la substance gélatineuse au niveau des cornes postérieures de la moelle. Habituellement inhibées par les fibres Ad et C, ces interneurons inhibiteurs peuvent désormais jouer leur rôle en empêchant le passage de l'influx nociceptif au niveau de la moelle (Jessel & Kelly, 1991).

Les CIDN originent de deux endroits différents du tronc cérébral. Ainsi, c'est lors de l'ascension de l'influx nociceptif que la région du mésencéphale, plus particulièrement la substance grise périaqueducale (SGPA) et de la région rostro-ventrale du bulbe, spécifiquement le nucléus raphé magnus (NRM), sont activées. Une fois activées, elles envoient des efférences inhibitrices vers différents niveaux spinaux (Le Bars, 1979), ce qui va mener à la libération de neurotransmetteurs dont la sérotonine et la noradrénaline. Ce sont ensuite ces deux neurotransmetteurs qui permettent le recrutement des interneurons enképhalinergiques dans la moelle, qui sécrètent à leur tour des opioïdes endogènes pour produire une réponse analgésique généralisée.

Bien que la stimulation nociceptive soit localisée, l'analgésie induite par l'activation des CIDN se fait ressentir dans l'ensemble du corps. Ce sont la grande quantité et les diverses localisations des récepteurs opioïdiques dans le corps qui rendent la réponse diffuse. L'importance des CIDN dépend de trois conditions, soit la durée et l'intensité du stimulus douloureux ainsi que la superficie corporelle stimulée (Bouhassira et al., 1995). Le mécanisme des CIDN est présenté à la figure 4.

Figure 4. Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs



Tirée, traduite et adaptée de Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. et Squire, L.R. (1999). *Fundamental Neuroscience*, Academic Press : San Diego, USA.

Légende : Représentation des structures impliquées dans les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs.

Arrivés aux centres supérieurs, les influx nociceptifs peuvent encore être modulés, notamment par l'activation de différents centres du cortex par des approches comme la méditation, la relaxation et l'hypnose. Des études faites sur l'effet de l'analgésie par hypnose sur l'activité cérébrale par tomographie par émission de positons (TEP) (Rainville et al., 1999) ont montré que l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur changeaient selon les suggestions hypnotiques données. Ainsi, une simple suggestion peut venir changer l'activité du cerveau concernant la perception de la douleur. Des études ont aussi été faites sur l'effet de stimulations olfactives sur la perception de la douleur (Marchand et al., 1997).

Les odeurs ont à la fois influencé l'humeur et la perception de la douleur. Ainsi, respirer une bonne odeur diminue la douleur ressentie.

L'effet placebo est aussi très puissant. Une étude effectuée sur 1082 patients a permis de conclure une amélioration des symptômes douloureux chez 35% de cet échantillon après la prise de placebo (Beecher, 1955). L'effet placebo est un phénomène physiologique puisqu'il a été prouvé que l'analgésie produite par un placebo pouvait être renversée par la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdiques (Amanzio & Benedetti, 1999). Ainsi, l'analgésie provoquée par le placebo serait médiée par la relâche d'opioïdes endogènes. En fait, l'explication du phénomène viendrait de l'attente du patient d'un bénéfice clinique du placebo. L'effet placebo est aussi notable au niveau physiologique pour soulager des symptômes autres que la douleur. Par exemple, chez des parkinsoniens, l'effet placebo est médié par le relâchement de dopamine dans le striatum, ce qui conduit à une amélioration de leurs symptômes (De La Fuentefernández & Stessol, 2002).

1.2.2 La douleur chez les hommes et les femmes : un monde de différence

Plusieurs facettes du phénomène de la douleur divergent entre les hommes et les femmes. La prochaine section abordera les distinctions connues entre les sexes en rapport avec la douleur, soit sa perception, l'efficacité des CIDN, la réponse analgésique aux opiacés et les réponses autonomiques reliées à la nociception.

1.2.2.1 Perception de la douleur

Au cours des dernières années, beaucoup d'études ont mis de l'avant les différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne la douleur. Il a notamment été démontré que les hommes ont des seuils de douleur et de tolérance plus hauts que ceux des femmes (Ellermeier & Westphal, 1995; Feine et al., 1991; Lauterbacher & Rollman, 1993; Maixner & Humphrey, 1993). Cela signifie que l'intensité de la stimulation doit être plus élevée pour que les hommes la perçoivent de façon aussi intense que les femmes. Il a aussi été observé que les hommes perçoivent la douleur clinique de façon moins intense et que cette douleur est de plus courte durée que chez les femmes (Robinson et al., 1998). De plus, la

population féminine souffre davantage de douleur chronique. En effet, au Canada, on dénote une prévalence de douleur chronique de 27% pour les hommes versus 31% pour les femmes (Moulin et al., 2002). Les douleurs chroniques les plus communes chez les femmes comprennent les migraines, le syndrome du colon irritable, la fibromyalgie et l'arthrite rhumatoïde (Berkley, 1997; Bigefors & Isacson, 2004; Dao & LeResche, 2000; Drossman et al., 1977; Moulin, 2002; Stewart et al., 1995; Wiesenfeld-Hallin, 2005).

Les différences dans la perception de la douleur entre les sexes ont été établies grâce à différents tests de douleur expérimentale (thermique, mécanique ou électrique) sur des régions corporelles variées. En 1995, dans une revue de littérature, Fillingim & Maixner (1995) ont recensé 34 études portant sur la différence de perception de la douleur des hommes et des femmes. Au total, 66% des études rapportaient une perception significativement supérieure des femmes à un stimulus douloureux. Quatre ans plus tard, dans une méta-analyse, Riley et son équipe (1999) ont inclus 22 des 34 études recensées par Fillingim & Maixner. Ils ont analysé les résultats de ces dernières par la taille de l'effet, une méthode statistique, au lieu de faire un décompte, comme leurs collègues l'avaient fait dans la précédente revue de littérature. Malgré leur approche d'analyse différente, ils ont encore une fois démontré que les femmes avaient une plus grande sensibilité à la douleur que les hommes. Bien que seulement 72% des études aient démontré une différence statistiquement significative, il n'en demeure pas moins qu'aucune des autres études n'a fourni de résultats contraires, c'est-à-dire conclure à une plus grande sensibilité des hommes à la douleur vis-à-vis des femmes.

1.2.2.2 Efficacité des CIDN

En plus de retrouver une différence entre les sexes au niveau de la perception de la douleur, il semblerait que l'efficacité des CIDN soit aussi différente selon les sexes. En fait, un déficit ou un fonctionnement moindre des CIDN chez les femmes pourrait expliquer, ou du moins en partie, leur sensibilité accrue par rapport aux hommes pour une même intensité de douleur. Néanmoins, cette hypothèse a déjà été testée à maintes reprises, sans toutefois en venir en un consensus dans les résultats. En fait, la moitié des études sont parvenues à

démontrer une activité moindre des CIDN chez les femmes tandis que l'autre moitié n'a remarqué aucune différence entre les sexes à ce niveau. Par contre, aucune étude n'a signalé une activité supérieure des CIDN chez les femmes au détriment des hommes. Une synthèse des études sur le sujet est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Efficacité des CIDN selon le sexe

Efficacité identique des CIDN entre les sexes	Efficacité supérieure des CIDN chez les hommes
France & Suchowiecki (1999)	Serrao et al. (2004)
Baad-Hansen et al. (2005)	Ge et al. (2004)
Quiton & Greenspan (2007)	Ge et al. (2005)
Tousignant-Laflamme et al. (2008a)	Staud et al. (2003)
	Granot et al. (2008)

Comme l'efficacité des CIDN varie en fonction de l'intensité, de la durée du stimulus nociceptif ainsi que de la superficie stimulée (Bouhassira et al., 1995), le choix d'un stimulus nociceptif approprié s'avère un élément clef. La divergence des résultats peut ici s'expliquer par le choix du stimulus utilisé pour activer les CIDN.

De plus, toutes ces études ont comparé les réponses des hommes et les femmes sans nécessairement tenir compte des niveaux hormonaux plasmatiques. Ces variations hormonales entre les sexes et même selon l'âge d'une personne au cours de sa vie pourraient être impliquées dans l'efficacité des CIDN (Edwards et al., 2003; Larivière et al., 2007). Notre équipe de recherche s'est intéressée à cette relation en évaluant l'effet des HS sur l'efficacité des CIDN en fonction du cycle menstruel auprès de 32 femmes saines (Tousignant-Laflamme et al., 2009). Cette étude a permis de venir à la conclusion que l'efficacité des CIDN est significativement plus prononcée au cours de la phase ovulatoire, alors que le niveau plasmatique d'oestrogènes est élevé et que celui de la progestérone est bas. Ainsi, selon ces résultats, l'efficacité des CIDN est fortement liée au rapport oestrogène/progestérone. Ce résultat suggère que les HS moduleraient à la hausse ou à la baisse la production ou le relâchement des neurotransmetteurs impliqués dans la nociception.

La liaison de l'oestrogène à ses récepteurs situés dans la corne dorsale de la moelle entraînerait une plus grande production de neurotransmetteurs impliqués dans l'activation des CIDN telle la sérotonine.

Comme les niveaux de T demeurent sensiblement les mêmes tout au long du cycle menstruel, il est impossible d'attribuer la meilleure efficacité des CIDN lors de cette phase à cette hormone. Comme la manipulation des HS chez l'humain est controversée au niveau éthique dû aux grands effets secondaires qui en découle, trouver des modèles humains adéquats est une tâche difficile (Greenspan et al., 2007). Comme il y a de grands changements hormonaux chez les femmes durant le cycle menstruel, la grossesse et la ménopause (Riley et al., 1999), il s'avère beaucoup plus facile d'étudier le rôle des HS féminines. Par contre, les hommes ont beaucoup moins de variations hormonales, ce qui rend l'étude du rôle de la T moins accessible. En connaissant les effets secondaires d'une supplémentation ou d'un remplacement en T, cette procédure est justifiable uniquement dans les cas où les niveaux de T sont plus bas que désirés, soit chez les hommes hypogonadiques ou les transsexuels. Voilà en partie les raisons qui expliquent le peu d'études à ce jour qui se sont penchées sur le rôle de la T dans les réponses à la douleur chez l'humain.

1.2.2.3. Réponse analgésique aux opiacés

Comme c'est le cas pour l'efficacité des CIDN, il n'y a aucun consensus entre les études qui se sont intéressées à la réponse analgésique des hommes et des femmes face aux opiacés. L'intérêt porté aux opiacés provient du fait qu'ils représentent un traitement pharmacologique très utilisé contre la douleur, tant pour les douleurs cliniques modérées que sévères (Fillingim et al., 2005). Ils exercent leurs effets en se liant aux trois récepteurs opioïdes mu (μ), kappa (κ) et delta (δ). Les agonistes opioïdiques qui procurent une grande analgésie agissent principalement *via* les récepteurs μ et κ . C'est pourquoi la majorité des études s'intéressent à l'efficacité de ces agonistes, particulièrement à la morphine.

La sensibilité à la morphine entre les hommes et les femmes demeurent controversée. En effet, même si certaines études montrent que les femmes nécessitent moins de morphine pour une même analgésie (Tsui et al., 1996; Sidebotham et al., 1997; Chia et al., 2002; Burns et al., 1989; McIntyre & Jarvis, 1996; Miaskowski & Levine, 1999), d'autres démontrent le contraire, soit que les femmes ont besoin de plus de morphine que les hommes pour diminuer leur douleur clinique (Cepeda & Carr 2003; Aubrun et al., 2005), tandis que d'autres ne montrent aucune différence selon le sexe (Fillingim et al., 2005; Gordon et al., 1995; Polly et al., 2008). Le tableau 2 résume les variations retrouvées d'une étude à l'autre en ce qui concerne la réponse analgésique à la morphine entre les sexes, et ce, sans tenir compte des stimuli douloureux utilisés.

Tableau 2 : Réponses analgésiques aux opiacés selon le sexe

Réponses analgésiques identiques entre les sexes	Réponses analgésiques supérieures chez les hommes	Réponses analgésiques supérieures chez les femmes
Fillingim et al. (2005)	Cepeda & Carr (2003)	Tsui et al. (1996)
Polly et al. (2008)	Aubrun et al. (2005)	Sidebotham et al. (1997)
Gordon et al. (1995)		Chia et al. (2002)
		Burns et al. (1989)
		McIntyre & Jarvis (1996)
		Miaskowski & Levine (1999)

Malgré la divergence des résultats, la majorité des études s'accordent pour conclure que les femmes ont besoin de moins d'opioïdes que les hommes, ce qui suggère une plus grande réponse analgésique de leur part. Contrairement à cette observation faite chez l'humain, les études menées chez les animaux en sont venues à la conclusion que les mâles démontraient une plus grande réponse analgésique aux opioïdes que les femelles (Craft, 2003; Kest et al., 2000).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les variations entre les réponses des hommes et des femmes aux opiacés. En effet, la génétique influencerait la capacité de répondre aux opiacés (Mogil et al., 2003). Les HS auraient aussi leur rôle à jouer en modifiant les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des opioïdes (Craft, 2003). Ainsi, en se liant à leurs récepteurs, les HS pourraient influencer directement l'expression des récepteurs opioïdes et celle des enzymes responsables de leur métabolisme. D'un autre côté, elles pourraient modifier l'affinité des opioïdes pour leurs récepteurs et la densité des récepteurs (Craft, 2003).

1.2.2.4. Réponses autonomiques

Le système nerveux autonome (SNA) possède deux composantes ayant des actions antagonistes dynamiques, le système nerveux sympathique (SNS) et le système nerveux parasympathique (SNP). Ainsi, tandis que l'un des systèmes est stimulé, l'autre provoque l'effet contraire afin que l'organisme conserve son homéostasie (Marieb, 1999). Le SNS s'active particulièrement dans les situations d'urgence et se manifeste par un rythme cardiaque et une respiration rapides, une peau moite et des pupilles dilatées. Au contraire, le SNP prend part principalement dans des situations de repos. Il permet de réduire la consommation d'énergie, tout en accomplissant des activités vitales telles la digestion et l'élimination des déchets. Il se fait aussi ressentir par une pression artérielle, une fréquence cardiaque et respiratoire basses (Marieb, 1999). Comme le SNA est activé lors de diverses situations (stress, exercice, danger...), tout laisse croire qu'il s'activerait en réponse à la douleur.

Cette supposition a été adoptée par des cliniciens, puisque certains utilisent la fréquence cardiaque comme indicateur de la douleur (Lechner et al., 1998). Par contre, certaines études viennent contredire l'efficacité de cette méthode. Par exemple, dans une étude effectuée sur des sujets sains, Tousignant-Laflamme et collaborateurs (2005) ont démontré que les hommes et les femmes présentaient des réponses autonomiques différentes face à une douleur induite expérimentalement. En effet, seuls les hommes présentaient une corrélation positive entre la douleur perçue et le rythme cardiaque. Une hausse jusqu'à 11%

de la fréquence cardiaque était obtenue dans les 30 premières secondes suivant une stimulation douloureuse. Les femmes, elles, ne démontraient aucune relation entre la fréquence cardiaque et la douleur perçue. Ces résultats indiquent que la réponse autonome n'est pas un indicateur adéquat de la douleur pour toutes les populations.

Ces mêmes différences ont été trouvées pour les réponses autonomiques entre les hommes et les femmes à la suite d'une douleur expérimentale (Tousignant-Laflamme et al., 2006). En fait, les hommes auraient une plus forte réactivité sympathique à la douleur tandis que les femmes réagiraient de façon contraire en ayant une plus forte réactivité parasympathique. Cette dernière se manifeste par une grande réponse galvanique (sudation) lors des tests expérimentaux.

En ce qui concerne la pression artérielle, il a été établi que chez des sujets sains, elle est inversement proportionnelle à la sensibilité à la douleur expérimentale au repos (Campbell et al., 2004; Myers et al., 2001). Au contraire, chez les patients souffrant de douleur chronique, cette association s'inverserait puisque plus leur tension artérielle au repos est haute, plus leur sensibilité à la douleur est grande (Maixner et al., 1997). Par contre, encore une fois, seuls les hommes ont démontré cette association inverse entre l'intensité de la douleur perçue et la PA (Maixner, 1991; Rancher & Maixner, 1984; Roger et al., 1995).

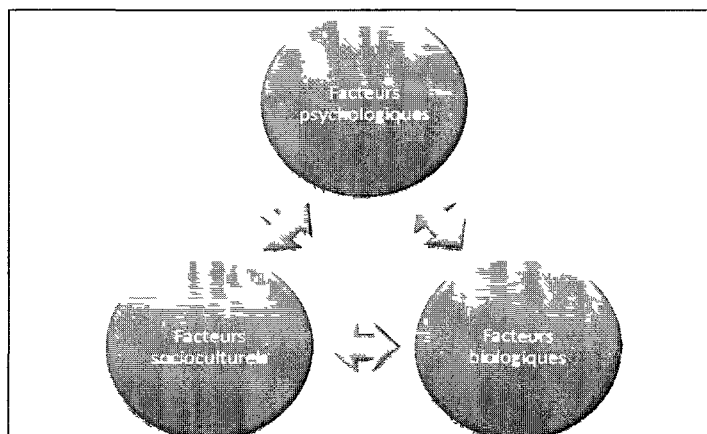
Comme avec les autres réponses à la douleur (perception, efficacité des CIDN et réponse analgésique aux opiacés), la différence homme / femmes retrouvée dans la réponse autonome est bien établie malgré le fait que les mécanismes intervenant à ce niveau demeurent encore mal compris. Par contre, tout indique que les facteurs biologiques, plus particulièrement les HS, ont une grande influence sur ces différentes variations perçues entre les hommes et les femmes. Malgré tout, il est important de garder en tête qu'ils ne sont pas les seuls à avoir une implication dans ces réponses et que plusieurs autres facteurs peuvent expliquer ces phénomènes.

1.2.3 Pourquoi la douleur est-elle différente entre les sexes?

Bien que la littérature scientifique ait confirmé des différences au niveau des réponses à la douleur selon le sexe, il reste néanmoins que les raisons et les mécanismes sous-jacents demeurent mal connus. On sait cependant que les réponses à la douleur sont influencées par des facteurs psychologiques et socioculturels et que la façon dont on se perçoit, que ce soit selon le caractère ou le sexe (masculin/féminin), joue un rôle dans le traitement des informations sensorielles reçues. La mentalité qui pousse à croire que le mâle est l'être fort que la douleur n'effraie pas, pourrait expliquer en partie leur tendance à moins exprimer verbalement leur douleur. En effet, ces derniers se plaignent moins et recherchent moins à venir à bout de leur douleur que les femmes (Unruh, 1996), d'où l'importance de ne pas négliger l'influence du rôle social selon le sexe dans la perception et la modulation de la douleur.

Sans tenir compte du sexe de l'individu, il a été vu précédemment qu'il existait une grande variabilité dans la réponse à la douleur selon chaque personne (Lautenbacher & Rollman, 1998; Marchand, 2009). Par contre, cette variabilité est encore plus marquée entre les sexes. De ce fait, plusieurs autres facteurs viennent s'ajouter pour expliquer la différence perçue entre les hommes et les femmes. Selon Fillingim (2000a), plusieurs facteurs rassemblés en trois grandes catégories sont responsables de cette différence. Ainsi, elle pourrait être expliquée par (i) les facteurs psychologiques, (ii) les facteurs socioculturels et (iii) les facteurs biologiques. Bien que tous ces facteurs aient un rôle à jouer dans la perception et la réactivité à la douleur, c'est en majorité leurs interactions qui modulent la douleur ressentie, et ce, à différents degrés selon chaque individu (Fillingim, 2000a). Les interactions entre ces différents facteurs sont présentées à la figure 5.

Figure 5 : Facteurs expliquant la différence homme / femme face à la douleur



Tirée, traduite et adaptée de Fillingim, R.B. (2000a). Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Current review of pain*, 4(1), 24-30

Légende : Interactions entre les facteurs influençant la perception de la douleur.

Les facteurs psychologiques font référence à la perception et à l'interprétation qu'un individu se fait de la douleur selon ses expériences passées (Price, 1999). La tendance à dramatiser une douleur et l'anxiété qui en découle font aussi parties de l'aspect psychologique de la douleur. Les facteurs socioculturels, incluant l'attente envers la douleur et l'éducation, ont notamment une influence dans le développement de douleurs chroniques (Ceranoglu & Stern, 2006). La troisième catégorie, les facteurs biologiques, comprend le rôle des HS et l'activité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur (MECD). Puisque l'implication des HS dans la perception de la douleur et les différences dans l'efficacité des CIDN selon le sexe sont des hypothèses auxquelles nous nous intéressons dans la présente étude, nous nous pencherons plus profondément sur les facteurs biologiques comme mécanismes responsables de la différence entre les hommes et les femmes dans la douleur.

1.2.3.1 Facteurs psychologiques

Malgré le fait que les facteurs biologiques constituent notre principal centre d'intérêt, il n'en demeure pas moins que les autres facteurs ont aussi leurs rôles à jouer dans les différences entre les hommes et les femmes. Les facteurs psychologiques ont d'ailleurs un

impact non négligeable dans l'explication de ces différences. Voilà pourquoi ils seront pris en considération lors des expérimentations grâce à des questionnaires. De plus, il semblerait qu'ils joueraient un rôle important dans le passage de la douleur aiguë à la douleur chronique (Gatchel et al., 1995). Le catastrophisme et l'anxiété sont deux composantes principales des facteurs psychologiques. Le catastrophisme est un état cognitif négatif qui est beaucoup plus commun chez la femme que chez l'homme (Keefe et al., 2000). La pensée catastrophique est décrite comme étant un processus cognitif et émotionnel agrandissant la perception des événements et se manifestant par des sentiments d'impuissance et une orientation généralement pessimiste (Edwards et al., 2006). Au niveau de la douleur, cet état se manifeste par une attention excessive sur la douleur présente et à toujours craindre les représailles de cette dernière, ce qui découle en une augmentation de la perception de la douleur (Crombez et al., 1998). D'ailleurs, il a été démontré que les femmes souffrant de douleurs chroniques démontraient beaucoup plus de ce type de comportement (Edwards et al., 2004).

L'anxiété est l'une des variables les plus étudiées dans la recherche sur la douleur (Tang & Gibson, 2005). Elle est caractérisée par un sentiment subjectif et conscient de tension, d'appréhension, de nervosité et d'inquiétude (Spielberger, 1983). Elle peut être divisée en deux composantes distinctes, l'état d'anxiété et le trait d'anxiété (Spielberger & Krasner, 1988). La première composante fait référence au niveau d'anxiété situationnelle d'une personne. Elle change continuellement selon les facteurs, les situations et les émotions. Le trait d'anxiété est plutôt la disposition générale d'une personne à être anxieuse (Spielberger, 1972). Évidemment, l'une et l'autre des composantes sont souvent reliées puisqu'une personne de nature anxieuse sera portée à percevoir plus de situations menaçantes et à expérimenter plus d'états d'anxiété. En ce qui concerne la douleur et l'anxiété, les recherches ont permis de conclure qu'une personne anxieuse, peu importe son sexe, aura une perception plus importante de la douleur (Jones et al., 2002) et une tolérance moins grande à cette dernière (Carter et al., 2002).

1.2.3.2 Facteurs socioculturels

Comme il a été mentionné précédemment, le milieu culturel et social y sont pour beaucoup dans la perception qu'un individu se fait de la douleur. Ainsi, puisqu'il est mal vu pour un homme d'avoir mal, ce dernier s'exprime moins lorsqu'il vit des événements douloureux (Klonoff et al., 1993). À l'inverse, les femmes ont une plus grande tendance à verbaliser leur douleur et à rechercher des soins médicaux (Wise et al., 2002). Ceci prouve donc qu'il existe des stéréotypes masculins et féminins en ce qui concerne les comportements douloureux (Robinson et al., 2001).

De plus, l'entourage, les proches et la parenté d'une personne ont un grand impact sur les réponses à la douleur et le développement de douleurs chroniques (Flor & Hermann, 2004). Ainsi, la réaction surprotectrice ou au contraire indifférente d'un parent lorsque son enfant se blesse va influencer sa sensibilité à la douleur avec le temps (Fearon et al., 1996). D'un autre côté, comme mentionné précédemment, un enfant qui se fait brûler au fer comme rite de passage à l'âge adulte tolérera beaucoup mieux la douleur qu'un enfant dont ce rituel n'est pas pratiqué dans son milieu culturel et social (Marchand, 2009). Tout est en lien avec l'apprentissage et la façon dont sont perçues certaines situations.

1.2.3.3 Facteurs biologiques

L'hypothèse à laquelle nous nous intéressons particulièrement dans notre laboratoire est l'impact des facteurs biologiques, plus particulièrement le rôle des HS dans les réponses à la douleur. Bien que les trois HS principales soient présentes chez les deux sexes, leurs niveaux plasmatiques sont beaucoup plus marqués chez l'un ou l'autre. Par exemple, les femmes ont environ 10 à 15 fois moins de T que les hommes (Kaye, 2007). Les valeurs de référence pour les niveaux plasmatiques des HS chez chacun des sexes sont présentées en annexe (annexe 1). Ainsi, la T est souvent étiquetée comme étant l'hormone « mâle » tandis que la progestérone et l'œstrogène comme les hormones « femelles », et ce, avec raison. C'est donc la différence entre les taux d'hormones gonadiques qui s'accroît durant la puberté qui permet la différenciation sexuelle des organes génitaux et le développement des

caractères spécifiques à chaque sexe (apparition des seins, pousse des poils, mue de la voix...) (Marieb, 1999).

Malgré leur rôle prédominant dans la maturation sexuelle, les HS exercent leurs actions à divers autres endroits dans le corps et le cerveau. En effet, les récepteurs des HS sont présents dans l'ensemble du SNC (Aloisi, 2000; Amandusson et al., 1999; Smith, 1994). Ceci laisse donc supposer un rôle possible des HS dans la perception et la modulation de la douleur, puisque les voies ascendantes et descendantes nociceptives peuvent être modulées par ces dernières. L'intérêt que nous portons au rôle des HS dans les différences entre les sexes face à la douleur se justifie aussi par le fait que les filles et les garçons ont des réponses similaires à des stimulations nociceptives avant la puberté, mais réagissent différemment pendant et après cette période (Robinson & Short, 1977). Le constat du rôle possible des HS dans la douleur est davantage renforcé par le fait que plusieurs des symptômes douloureux varient avec les fluctuations hormonales. En effet, les femmes présentent des variations au niveau de leurs seuils de douleur selon les étapes de leur vie, soit lors des différentes périodes de leur cycle menstruel, de la grossesse et de la ménopause (Riley et al., 1999).

Les HS constituent un champ d'intérêt central dans les différences entre les hommes et les femmes dans leurs réponses à la douleur. Comme des différences sont présentes autant chez les animaux que chez les humains, l'hypothèse du rôle des HS dans ces différences serait prédominante dans l'explication du phénomène. Cette dernière mérite d'être explorée plus en profondeur.

1.2.4 Quand les hormones sexuelles s'en mêlent

1.2.4.1 Le système endocrinien

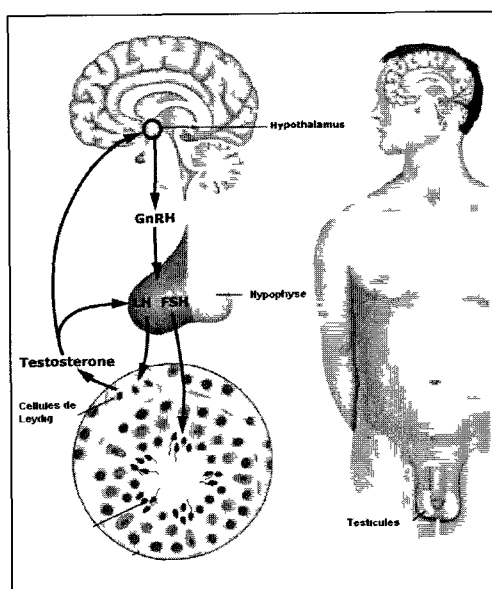
Les hormones sont des messagers chimiques qui influencent sur la presque totalité des cellules du corps. Elles ont donc des effets très étendus et surtout diversifiés sur l'ensemble de l'organisme (Bartolami, 2007; Marieb, 1999). Les hormones sont régies par le système

endocrinien, qui possède la deuxième place en importance derrière le SN, dans la régulation de l'organisme. Le système endocrinien comprend plusieurs glandes qui sont réparties dans l'ensemble de l'organisme et jouent des rôles au niveau de presque toutes les organes. Ces glandes se divisent en deux catégories selon que les hormones qu'elles sécrètent sont sous le contrôle du complexe hypothalamo-hypophysaire ou sont sous le contrôle périphérique (Heinen, 2006). Les gonades (ovaires et testicules) et l'hypothalamus font partie de la catégorie des glandes contrôlées par le complexe hypothalamo-hypophysaire.

1.2.4.2 Production des androgènes

Pour la plupart des hormones, leur libération est contrôlée par les hormones de l'hypophyse, elles mêmes contrôlées par les hormones de libération de l'hypothalamus. Tel est le cas de la T, dont la libération est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique (aussi appelée axe cérébro-testiculaire), qui fait intervenir des interactions entre l'hypothalamus, l'adénohypophyse et les gonades mâles, les testicules. La régulation hormonale de la T chez l'homme est présentée à la figure 6.

Figure 6 : Régulation hormonale de la testostérone



Tirée et traduite de Uptodate, (2009). *The hypothalamic-pituitary-gonadal axis* Document téléaccessible à l'adresse URL : www.uptodate.com

Comme le démontre la figure 6, la T est produite majoritairement (à plus de 95%) au niveau des testicules (Anderson & Tufic, 2008) par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadiques. Par contre, les glandes surrénales ont aussi la capacité de produire cette HS. Dans les sections suivantes, chacune des structures responsables directement ou indirectement de la production de la T seront expliquées plus en détail.

A) Hypothalamus. L'hypothalamus représente le centre de régulation des fonctions physiologiques (Marieb, 1999). C'est donc cette structure qui permet le maintien de l'homéostasie du corps en régulant le système nerveux, les réactions émotionnelles, la température corporelle, l'équilibre hydrique, le cycle de veille-sommeil et bien évidemment, le fonctionnement endocrinien. Elle est aussi responsable du contrôle de la sécrétion des HS tant chez la femme que chez l'homme. En effet, c'est grâce à la *Gonadotropin Releasing Hormone* GnRH sécrétée par l'hypothalamus que la synthèse et la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH) par l'adénohypophyse sont stimulées (Goodman & Gilman, 2006).

B) Hypophyse. L'hypophyse est une glande qui comporte deux lobes, la neurohypophyse et l'adénohypophyse, ayant chacun des rôles distincts. Ensemble, les deux portions de l'hypophyse sécrètent plusieurs hormones importantes qui à leur tour ont des effets sur d'autres glandes endocrines. Bien que ces deux portions de l'hypophyse libèrent des hormones, ce qui les différencie est leur capacité à les synthétiser. En effet, la neurohypophyse ne fait que stocker des H et les seules hormones qu'elle libère sont celles qui ont été synthétisées au niveau de l'hypothalamus (Heinen, 2006). D'un autre côté, l'adénohypophyse a à la fois la capacité de produire et de libérer des hormones. C'est donc ce second lobe qui est impliqué dans l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadiques responsable de la production de la T. La GnRH, libérée par l'hypothalamus, se lie à un récepteur couplé aux protéines G sur l'adénohypophyse, ce qui active la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines, soient la LH et la FSH. Chez l'homme, la FSH stimule le fonctionnement des gonades, en agissant plus spécifiquement sur les cellules de Sertoli des tubules séminifères des testicules pour stimuler la production de protéines et de nutriments

requis pour la spermatogenèse. La LH a plutôt un rôle au niveau de la production des HS en agissant sur les cellules de Leydig dans les testicules.

C) Gonades. Enfin, sous l'impulsion des hormones, il y a activation de la synthèse de T par les cellules de Leydig. Puisque la T va elle-même contrôler sa libération en inhibant la libération de GnRH au niveau de l'hypothalamus et de LH au niveau de l'hypophyse, nous faisons référence à une boucle en parlant de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique. C'est ce qu'on appelle le rétrocontrôle inhibiteur.

D) Glandes surrénales. Les surrénales sont formées de deux glandes distinctes tant au niveau de leur structure que de leur fonction: la corticosurrénale et la médullosurrénale. La corticosurrénale a pour fonction la synthèse de trois catégories d'hormones (minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et androgènes). Même si cette glande produit de la T, la quantité synthétisée est moins élevée que celle provenant des gonades.

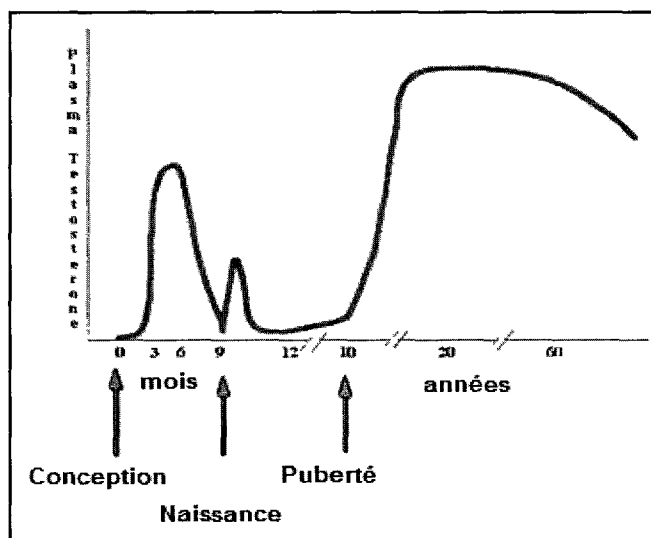
1.2.4.3 Mécanisme d'action des androgènes

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes qui proviennent toutes d'un précurseur commun, le cholestérol (Kawata, 1995). Chez l'homme, le principal androgène sécrété est la T (Goodman & Gilman, 2006). Une fois relâchée dans la circulation sanguine, 40% de la T se lie avec une forte affinité à la *sex hormone-binding globulin* (SHGB), 58% se lie faiblement à cette même molécule, tandis que 2% demeure libre. C'est cette petite proportion de T, la T libre, qui se lie aux récepteurs androgènes (RAs) pour effectuer ses fonctions dans les différents tissus (Goodman & Gilman, 2006).

Chez l'homme, la quantité de T varie beaucoup avec l'âge, et ce, dès la conception du fœtus. En effet, les testicules de ce dernier commencent à sécréter de la T dès le premier trimestre de la grossesse, probablement stimulées par les hormones de la mère véhiculées par le placenta (Goodman & Gilman, 2006). Vers la fin de la gestation, le taux de T chute pour en arriver à un niveau presque nul à la naissance. Durant les premiers mois de vie, ce niveau remonte un peu, mais redescend immédiatement et reste bas jusqu'à la puberté. À

l'adolescence, soit vers l'âge de 12 à 17 ans, le niveau de T chez l'homme augmente à un niveau largement supérieur à celui de la femme. Finalement, le taux de T diminue graduellement à partir d'environ 40 ans. En vieillissant, le taux de SHBG augmente, entraînant une diminution de la T libre dû à l'augmentation du pourcentage de T liée. La figure 7 représente bien les variations du taux plasmatique de T avec l'âge chez l'homme.

Figure 7 : Représentation schématique du niveau plasmatique de testostérone selon l'âge chez l'homme



Tirée et traduite de Auburn University, Endocrinology III : Reproductive endocrinology, Document téléaccessible à l'adresse URL : <http://www.auburn.edu/~bantawm/Notes/>
Légende : Variation des niveaux de T chez l'homme dans le temps.

La T peut agir directement sur ses récepteurs, les récepteurs androgènes (RAs), ou indirectement en étant métabolisée en ses deux métabolites actifs : la dihydrotestostérone (DHT) et l'oestradiol. La DHT agit sur le même récepteur que la T, mais avec une affinité supérieure, tandis que l'oestradiol exerce différentes fonctions en se liant aux récepteurs oestrogènes (Delyspere et al., 1992).

Les RAs résident principalement dans les noyaux des cellules. C'est la liaison du ligand (la T ou la DHT) à ces récepteurs nucléaires qui régule l'expression de gènes spécifiques qui transcrivent à leur tour des molécules d'ARN messagers et qui mène à la synthèse de protéines dans les cellules cibles (Marieb, 1999; Shan et al., 1990). Comme les RAs sont

distribués dans presque tous les tissus du corps, l'étendue des actions de la T est vaste (Aloisi, 2003; Goodman & Gilman, 2006). La T agit donc autant de façon locale sur les testicules en activant la spermatogenèse, que de façon générale sur les autres tissus du corps et même sur le SNC (Pfaff & McEwen, 1983).

Dès sa libération dans la circulation sanguine, la T va se lier à ses récepteurs présents au niveau de tous les tissus où elle exerce diverses fonctions métaboliques. Elle aide notamment au maintien du poids. En effet, elle stimule le métabolisme du glucose et améliore la sensibilité à l'insuline, ce qui permet de contrôler la masse adipeuse. Ainsi, elle prévient l'obésité abdominale et du même coup le diabète de type II (Stanworth & Jones, 2009). Plusieurs études ont aussi montré que le niveau de T était très bas chez les hommes obèses, et ce, en relation inverse avec le degré d'obésité (Lima et al., 2000; Osuna et al., 2006; Zumoff et al., 1990).

La T joue aussi un rôle sur la régulation de concentration plasmatique du cholestérol et des triglycérides, des molécules lipidiques, dont l'accumulation dans les vaisseaux sanguins cause des maladies cardiovasculaires (Marieb, 1999). En fait, il y a une corrélation négative entre le niveau plasmatique de T et la concentration de triglycérides (Lichtenstein et al., 1987) et une corrélation positive avec celle des lipoprotéines à haute densité et le cholestérol (Pottelberg et al., 2003).

La T a aussi un puissant effet sur les muscles, tant sur les muscles squelettiques que sur le muscle cardiaque. Concernant les muscles squelettiques, cet androgène favorise leur croissance et augmente leur force et leur masse (Kadi, 2008). C'est cet effet particulier de la T que recherchent les athlètes qui s'en administrent en complément de leur entraînement.. Elle accentue le degré d'hypertrophie des muscles en augmentant la synthèse de protéines (Kadi, 2008). Bien que les muscles squelettiques soient dotés de RAs, ces derniers sont de loin plus nombreux sur le muscle cardiaque. Encore une fois, c'est par la stimulation de la synthèse protéique que la T donne de la force et de la puissance au cœur (Robin, 2000). En plus de jouer sur le cœur lui-même, l'androgène est un promoteur de la dilatation des artères coronaires à court terme, mais a des effets vasoconstricteurs à long

terme (Kienitz & Quinkler, 2008). Les os possèdent aussi des RAs où vont se lier la T. Cette liaison permet une augmentation de la densité osseuse, donc confère à cette dernière un effet protecteur contre l'ostéoporose (Greendale et al., 1997; Murphy et al., 1993).

Enfin, le cerveau possède aussi, à plusieurs endroits, des RAs. Grâce à la petite taille des HS et à leur caractère lipophile qui leur permettent de passer la barrière hématoencéphalique par simple diffusion (Kawata, 1995), elles ont la capacité de venir se lier à leurs récepteurs. Leurs actions au niveau du cerveau sont nombreuses. En effet, la T semble notamment agir comme anti-stress, augmenter la qualité du sommeil et améliorer les facultés de la mémoire (Robin, 2000).

De plus, comme les RA sont distribués dans les régions du cerveau responsables de la perception et la modulation de la douleur (Choate et al., 1998 ; Pfaff & Mcewen, 1983), cela laisse entrevoir la possibilité d'une implication des androgènes à ce niveau. Effectivement, l'équipe de Choate a localisé des RAs dans (i) les noyaux ventromedial, dorsomedial et l'infundibulum de l'hypothalamus, (ii) les noyaux cortical, médial et basal de l'amygdale, (iii) l'hippocampe et (iv) l'hypophyse antérieure de singes mâles. Les RAs ont aussi été découvert dans la SGPA de souris, ce qui laisse supposer une implication de la T au niveau de l'efficacité des CIDN (Loyd et al., 2008; Murphy et al., 1999).

De plus, il y a des évidences qui suggèrent que la T agit sur le système GABAergique en tant que modulateur allostérique du récepteur GABA_A (Henderson, 2007; Henderson et al., 2006). Ce dernier est très concentré dans la partie superficielle de la corne postérieure de la moelle épinière (Jasmin et al., 2004; Miyata & Otsuka, 1975), région où le contact synaptique entre les neurones nociceptifs primaires et secondaires afférents a lieu. L'activation des récepteurs GABA_A dans cette région de la moelle mène à une hyperpolarisation de la cellule (Henderson, 2007), ce qui rend la transmission de l'influx nociceptif plus difficile. En raison de toutes ces évidences au niveau de la localisation des RAs et les actions de la T dans le SNC, l'implication de cette hormone dans les mécanismes impliqués dans la douleur est définitivement une hypothèse à étudier.

1.2.5 La recherche : testostérone et douleur

Bien que seules quelques études aient porté sur le rôle de la T dans la douleur au cours des dernières années, celles qui ont été menées jusqu'à ce jour montrent que la T semble avoir un rôle protecteur face à la douleur. Dans la section qui suit, une recension des études qui se sont intéressées au rôle de la T dans la perception de la douleur sera effectuée.

1.2.5.1 *Études animales*

La majorité des chercheurs qui se sont attardés au rôle de la T dans la douleur ont utilisé des modèles animaux. Chez ces derniers, un consensus semble être obtenu, à savoir que la T joue un rôle protecteur contre la douleur (Aloisi et al., 2004; Ceccareli et al., 2003; Fisher et al., 2007; Frye & Seliga, 2001; Gaumond et al., 2002; 2005; Hau et al., 2004). Ces études ont été menées chez différentes espèces animales (rats et oiseaux) avec différents modèles de douleur expérimentale (chimique et thermique), ce qui permet une généralisation relative de ces données. Toutes ces études ont comparé un groupe de mâles intacts à un groupe de mâles gonadectomisés, ou à un groupe supplémenté en T (injections intramusculaires ou implants sous-cutanés). Dans chacune des expérimentations, les animaux ayant un plus haut niveau plasmatique de T ont manifesté un seuil de douleur significativement plus élevé, c'est-à-dire des comportements douloureux moins nombreux et/ou moins intenses pour un même stimulus.

Comme c'est le cas pour plusieurs études effectuées avec des rats, un test de douleur consistant à l'injection d'une solution de formaldéhyde dans la patte arrière de l'animal a été utilisé pour étudier les réponses douloureuses. Ce test est intéressant puisqu'il permet d'observer différents phénomènes de nociception (Henri et al., 1999; Tjølsen et al., 1992). Ce grand nombre de réponses douloureuses inclut: i) une réponse rapide ou aiguë (phase I), ii) une réponse tonique ou chronique (phase II), et iii) des mécanismes d'inhibition de la douleur (interphase) (Gaumond et al., 2002; 2005). Ce modèle est donc tout aussi pertinent dans le cadre de la douleur aiguë que tonique.

En utilisant les injections de formaline, Gaumond et al. (2002) ont découvert que les rats manifestaient moins de réponses nociceptives que les rates, et ce, au cours des trois phases induites par le test. Ce qui est intéressant est que ces différences sont complètement abolies lorsque des mâles et des femelles gonadectomisés sont comparés entre eux. Ceci indique clairement qu'il existe un rôle des HS dans la douleur. Pour faire suite à ces résultats, cette même équipe a effectué une autre étude en s'intéressant particulièrement au rôle de la T dans l'explication de ces différences mâles/femelles. Les résultats ont démontré que, comparés à des mâles castrés/non-supplémentés en T, les mâles castrés/supplémentés en T démontrent moins de réponses nociceptives, mais seulement durant les phase I et phase II (Gaumond et al., 2005). Ces résultats suggèrent que la T a un effet hypoalgésique sur la douleur aiguë et tonique, mais qu'elle n'affecte pas l'efficacité des mécanismes inhibiteurs de la douleur. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour explorer la neurophysiologie sous-jacente à l'implication de la T dans l'inhibition de la douleur pour la douleur aiguë et tonique.

Il est important de préciser que la majorité des études qui ont confirmé un rôle analgésique de la T ont utilisé le test à la formaline. Ce dernier représente un modèle expérimental de la douleur inflammatoire, ce qui ne permet pas la généralisation de ces résultats à d'autres types de stimuli nociceptifs. Selon la littérature, une seule étude a été réalisée pour déterminer le lien entre la T et la douleur avec un modèle de douleur expérimentale autre que le test à la formaline. Cette étude, conduite par Hau et al. (2004), a utilisé un stimulus thermique pour provoquer la douleur. Les auteurs ont mesuré le temps que des oiseaux prenaient pour enlever leur patte d'un bain d'eau chaude (52°C). Les résultats ont démontré que les oiseaux mâles non-castrés supplémentés en T gardaient leur patte immergée deux fois plus longtemps que les oiseaux contrôles. Les résultats de Hau sont donc en accord avec les études ayant utilisé le test à la formaline, ce qui suggère que l'effet à la T sur les comportements douloureux sont semblables malgré les modalités de nociception.

Comme toutes ces études ont utilisé des modèles animaux pour en venir à de telles conclusions, elles ne permettent d'évaluer qu'une réplique des douleurs présentes chez l'humain et ne peuvent être directement généralisées à ce dernier, bien qu'elles fournissent

de bonnes pistes de recherche. En effet, comme il a été mentionné précédemment, plusieurs facteurs autres que ceux biologiques sont reconnus pour avoir une implication directe ou indirecte dans la douleur. Les études humaines sont donc plus que nécessaires à la compréhension du rôle des HS dans la douleur.

1.2.5.2 Études humaines

Une revue de la littérature sur la relation entre la T et les réponses à la douleur a révélé que les études sur le sujet sont peu nombreuses. En raison du manque d'études, il est difficile de déterminer le rôle exact de la T sur la perception/modulation de la douleur chez l'humain. La raison principale qui explique ce déficit d'études est que la manipulation des HS masculines est souvent impraticable ou non-acceptable éthiquement en raison des nombreux effets secondaires non-négligeables qui en découlent (Greenspan et al., 2007). D'un autre côté, il est beaucoup plus facile d'étudier le rôle des HS féminines, telles que l'œstrogène et la progestérone, puisque leurs taux varient énormément, et ce, de façon naturelle avec le cycle menstruel, la grossesse et la ménopause (Riley et al., 1999). Par contre, chez les hommes, des variations aussi marquées des niveaux plasmatiques d'HS ne sont pas aussi fréquentes. Cela implique donc la manipulation de leurs hormones pour provoquer la variabilité nécessaire pour explorer l'association entre la concentration de T et la douleur. En connaissant les effets secondaires d'une supplémentation/remplacement en T chez l'homme, cette procédure est uniquement justifiable dans les cas où les niveaux de T sont inférieurs à ceux désirés, c'est-à-dire chez les hommes hypogonadiques et les transsexuels. Les études abordées plus bas décrivent celles qui ont comparé les niveaux de T dans différentes populations et celles qui ont supplémenté en T des patients ayant des douleurs chroniques. Fait intéressant, les résultats de la majorité de ces recherches abondent dans le même sens que ceux obtenus avec les animaux, soit vers un effet protecteur de la T face à la douleur.

A) Niveaux de testostérone dans différentes populations. Des conditions de douleurs chroniques telles que la migraine, le syndrome du côlon irritable, la fibromyalgie et l'arthrite rhumatoïde sont beaucoup plus communes chez la femme que chez l'homme

(Berkley, 1997; Bigefors & Isacson, 2004; Dao & LeResche, 2000; Drossman et al., 1977; Moulin, 2002; Stewart et al., 1995), ce qui suggère que les HS, incluant la T, y jouent un rôle modulateur. Pour vérifier cette hypothèse, trois équipes de chercheurs indépendants ont mesuré la concentration de T dans des populations souffrant de douleurs chroniques et ont comparé les niveaux obtenus avec ceux de sujets sains. Dans la première étude, Dessein et al. (1999) ont mesuré la concentration plasmatique de T de 57 femmes souffrant de fibromyalgie et l'a comparée à celle de 114 femmes saines appariées selon l'âge et le statut ménopausé. Les auteurs ont trouvé que le niveau de T libre était deux fois moins élevé chez les patientes fibromyalgiques que chez les sujets sains. Dans la deuxième étude, Houghton et al. (2000) ont mesuré la T totale et la T libre chez 50 hommes avec le syndrome du côlon irritable et ont comparé les résultats obtenus avec ceux de 25 hommes sains appariés selon l'âge. Contrairement aux données recueillies par l'équipe de Dessein, les niveaux de T étaient comparables entre les deux groupes. Une raison possible pour expliquer la divergence des résultats est le manque de vigilance quant au contrôle de l'indice de masse corporelle (IMC) des sujets inclus dans chacune des études. Cette variable est importante puisque l'IMC affecte les niveaux de T différemment selon le sexe biologique. Effectivement, un IMC élevé chez l'homme est associé à des niveaux de T inférieurs (Lima et al., 2000; Osuna et al., 2006; Zumoff et al., 1990), tandis qu'un IMC élevé chez la femme est associé à des niveaux de T supérieurs (Cupisti et al., 2007; LaZovic et al., 2007).

Une étude intéressante a porté sur le lien entre la T et la douleur et qui a contrôlé pour l'IMC, Mattsson (2002) a trouvé que les femmes souffrant de migraine ont des niveaux de T comparables à ceux de femmes saines. En se fiant à ces derniers résultats, tenir compte de l'IMC semble éliminer l'association préalablement trouvée entre la T et la douleur, ou du moins, pour les femmes souffrant de migraines. Malgré les résultats de l'équipe de Mattson, l'ensemble des résultats sur le sujet indique clairement la présence de données controversées. D'autres recherches sont nécessaires pour en arriver à une meilleure compréhension des facteurs influençant la relation entre la T et la douleur chez l'humain. Le tableau 3 est une synthèse des études ayant comparé les niveaux de T chez différentes populations.

Tableau 3 : Comparaison des niveaux de testostérone chez des patients douloureux et des sujets sains

Étude	Patients	Contrôles	Résultats	Différence statistique significative	Différence clinique significative
Dessein et al. (1999)	50 femmes FM	115 femmes saines	FM ont 3 fois moins de T libre que femmes saines (p<0,05)	Oui	Oui
Houghton et al. (2000)	50 hommes IBS	50 hommes sains	Aucune différence de T libre (p=0,30)	Non	Non
Mattsson (2002)	15 femmes avec migraine	48 femmes saines	Aucune différence de T libre (p=0,47)	Non	Non

B) Administration de testostérone chez des patients douloureux. Malgré le fait que comparer des niveaux de T entre différents groupes constitue une approche justifiable pour étudier l'effet de la T sur la douleur, comparer le profil clinique obtenu avant et après l'administration de T exogène s'avère encore plus puissant du point de vue méthodologique. Ce genre de design intra-sujet offre une opportunité de contrôler pour des variables inter-sujets qui pourraient potentiellement résulter en des biais et diminuer la puissance de l'effet à l'étude. Dans cette section, une revue de la littérature sur l'ensemble des études intra-sujets conduites sur des humains sera faite. Une attention particulière sera faite sur la distinction entre la significativité statistique et clinique des résultats.

Dans une des plus anciennes études publiées, Booij et al. (1996) a trouvé que des femmes souffrant d'arthrite rhumatoïde, supplémentées en T (50mg T propionate / 2 semaines) ont vu une amélioration de leurs symptômes selon les critères du Collège de Rhumatologie, comparativement aux patientes ayant reçu un placebo (21% vs 4% respectivement). Concernant la douleur, le groupe traité avec la T a rapporté une diminution de 3 sur une échelle de 25 points, comparé à une amélioration nulle pour le groupe placebo. Même si ces

données suggèrent que la T améliore le bien-être des patients et diminue leur douleur, il est important de mentionner qu'une diminution de l'intensité de douleur de 3/25 représente seulement un changement de 12%. Même si cette donnée est statistiquement significative, elle demeure loin de la diminution d'environ 30% requise pour être considérée cliniquement significative (Farrar et al., 2000; 2003; Kelly, 2001). Il n'est donc pas clair si les femmes souffrant d'arthrite rhumatoïde retirent des bénéfices d'une supplémentation en androgènes.

D'autres études se sont penchées sur le rôle de la supplémentation en T, mais cette fois chez des patients souffrant de migraines (Klimek, 1985; Nicolodi, 1993; Stillman 2006). Dans la première étude, Klimek (1985) a trouvé qu'avant la supplémentation en T, les hommes souffrant de la forme épisodique de migraine vivaient en moyenne 3,66 attaques de migraine par jour. Cette moyenne a diminué à 1,1 suivant la première semaine de leur traitement et a atteint une moyenne de 0,16 par jour après la deuxième semaine de traitement. En plus de diminuer la fréquence des attaques, la supplémentation a aussi diminué la sévérité de ces dernières. Ces résultats suggèrent donc fortement le rôle protecteur de la T dans ce type de douleur chronique.

Contrairement à cette dernière étude, Nicolodi et al. (1993) ont trouvé des effets marginaux sur la migraine, malgré les doses supraphysiologiques de T propionate administrées (100 mg/jour pour 14 jours consécutifs). Les auteurs ont trouvé que 4 patients sur 12, tous des hommes, ont vu une amélioration de leur douleur après le traitement. Sur ces quatre patients, seulement un a démontré une amélioration appréciable de ses maux de tête (60% de diminution comparativement à moins de 30% pour les autres). De plus, tous les patients se sont plaints d'effets secondaires significatifs (majoritairement des comportements hypersexuels), ce qui suggère que le dosage utilisé était trop grand. Ceci est consistant avec les recommandations cliniques de 100mg de T par semaine – pas par jour (!) Le manque d'effets significatifs observés était peut-être dû au traitement prescrit.

Plus d'une décennie plus tard, le rôle de la T chez des patients migraineux a de nouveau été étudié (Stillman, 2006). Dans cette étude, Stillman a rapporté l'évolution clinique de neuf

patients hypogonadiques (sept hommes et deux femmes) souffrant de maux de tête réfractaires. Sur l'ensemble de ces patients, sept ont présenté des réponses bénéfiques en réponse à la supplémentation en T. Fait intéressant, les patients souffrant de la forme chronique vis-à-vis la forme épisodique de migraine ont beaucoup mieux répondu au traitement. Les résultats de cette étude montrent que le remplacement en T peut être bénéfique chez les patients hypogonadiques souffrant de la forme réfractaire de migraines. Ces résultats laissent supposer que ce sont les systèmes modulateurs qui sont davantage atteints par la T que les mécanismes de perception. Même si cette recherche est encourageante, ces résultats doivent être validés en utilisant un meilleur modèle expérimental et une plus grande taille d'échantillon.

Dans une récente étude de cas (Pienkos, 2007), les auteurs ont montré que la T a des effets bénéfiques sur la douleur chronique découlant du syndrome post-vasectomie. L'homme de 36 ans décrit dans l'étude a reçu de la T cypionate pour 3 mois (400 mg/mois). Peu après sa première injection, le patient a rapporté une diminution notable de sa douleur scrotale. Après avoir reçu la dernière dose de son traitement, la douleur était complètement disparue et le patient est demeuré dans cet état pendant plus d'un an. Les auteurs ont donc conclu que la T est efficace et consiste en une solution permanente pour la douleur chronique post-vasectomie. Malgré les résultats spectaculaires obtenus dans cette étude, il est important de noter qu'une étude de cas ne sert qu'à générer des hypothèses et qu'il reste ensuite à les valider par d'autres études plus puissantes du point de vue méthodologique. Voilà pourquoi de nouvelles études sont nécessaires avant de confirmer l'effet bénéfique de la T sur ce genre de douleur.

La plus récente étude documentée sur les effets de la supplémentation en T sur la douleur a été conduite sur une population de femmes et d'hommes transsexuels (Aloisi et al., 2007). La grande force de cette étude est sa comparaison intra-sujet (pré et post traitement), donc la comparaison chez un même individu de ses symptômes douloureux à des extrêmes de niveaux plasmatiques d'HS. Chaque sujet a reçu les doses élevées d'HS requises pour initier le processus de changement de sexe. La population à l'étude était composée de 26 femmes ayant suivi une thérapie hormonale pour devenir des hommes (F à M) et de 47

hommes ayant fait de même mais pour devenir des femmes (H à F). Une entrevue semi-structurée et une série de questionnaires standardisés étaient utilisés pour déterminer tout changement dans leurs douleurs pré- et post-traitement. Les résultats ont révélé que 6,4% des H à F souffraient de douleurs chroniques avant la thérapie et que ce pourcentage a augmenté à 23,4% après la thérapie. D'un autre côté, 53,8% des F à H souffraient de douleurs chroniques avant la thérapie et ce pourcentage a chuté à 7,7 % après la thérapie. Les auteurs ont conclu que des changements marqués dans les niveaux d'HS affectent l'occurrence de la douleur chez un grand pourcentage d'humains. De plus, les données supportent l'idée que la T peut avoir un effet protecteur contre la douleur chez l'humain. Effectivement, le pourcentage de patients ayant rapporté un changement au niveau de leurs douleurs est suffisamment convainquant pour en conclure en un effet cliniquement significatif.

Malgré tout, quelques limites doivent être signalées au niveau de cette étude. La plus importante d'entre elles est que les sujets devaient se remémorer leurs douleurs antérieures datant de plus d'un an. En connaissant les effets du biais de mémoire, c'est-à-dire une surestimation des douleurs passées (Marchand, 2009), cette approche rétrospective peut avoir affecté les résultats. Une évaluation en temps réel de la douleur doit être obtenue avant et après un traitement pour contrôler ce biais. Une autre limite est le manque de données sur l'effet du changement de profil d'HS sur la douleur expérimentale. La douleur expérimentale est importante à évaluer puisqu'elle offre une opportunité de contrôler les différences inter-sujets dans les seuils de sensibilité et de tolérance de la douleur. Un plus grand contrôle de ces paramètres aurait permis aux chercheurs de dresser une conclusion plus puissante et de valider les effets observés au niveau de la douleur clinique. Le tableau 4 est une synthèse des études décrites ci-haut concernant l'effet de l'administration de T chez des patients douloureux.

Tableau 4 : Administration de testostérone chez des patients douloureux

Étude	Douleur mesurée	T administrée	Différence statistique significative	Différence clinique significative
Aloisi et al. (2007)	Douleurs chroniques	Injections ou patch	Oui	Non
Booij et al. (1996)	Arthrite rhumatoïde	50 mg propionate/2 semaine pour 1 an	Oui	Non
Klimek, 1985	Migraines	25mg IM testosteroneum propionicum/jour pour 7 à 10 jours, suivi de 10 mg IM du même tx	Oui	Oui
Nicolodi et al. (1993)	Migraine	100mg IM propionate/jour pour 2 semaines	Non	Non
Pienkos et al. (2007)	Syndrome douloureux post-vasectomie	400 mg cypionate IM/mois pour 3 mois	Oui	Oui
Stillman (2006)	Migraine	Variée	Oui	Non

Malgré le consensus général établissant l'effet analgésique de la T chez les animaux, les études humaines ne fournissent pas assez d'informations pour en arriver à une telle conclusion. Clairement, des recherches additionnelles sont nécessaires pour mieux comprendre la relation T-douleur chez l'humain. Le but de la présente étude consiste donc en l'avancement de la recherche à ce niveau, puisqu'elle permettra de déterminer l'effet de la T libre dans la perception et la modulation de la douleur expérimentale chez des hommes, en comparant les données obtenues avec des hommes hypogonadiques à celles d'hommes eugonadiques.

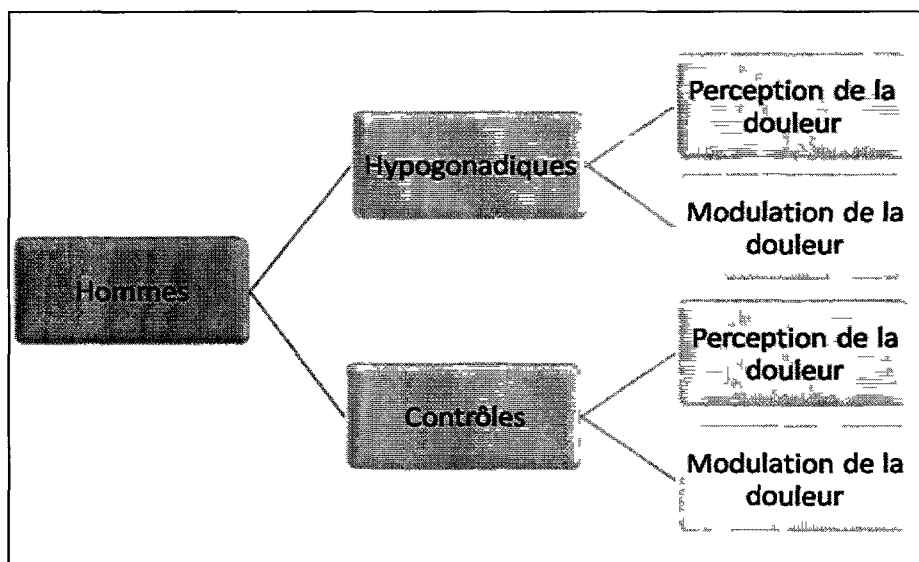
♦ DEUXIÈME CHAPITRE ♦

MÉTHODOLOGIE

2.1 DEVIS DE L'ÉTUDE

La présente étude possède un devis descriptif comparatif. Le choix de ce devis a permis la comparaison de la perception et la modulation de la douleur entre deux groupes d'hommes (hypogonadiques vs eugonadiques/contrôles). Les données des participants du groupe hypogonadique ont été comparées à celles du groupe contrôle.

Figure 8 : Devis descriptif comparatif



2.2 POPULATION À L'ÉTUDE

Les hommes inclus sont des hommes de 45 à 65 ans provenant tous de la région de l'Estrie et des environs. Tous les hommes à l'étude sont des hommes en santé qui ont été séparés en deux groupes selon leur niveau de T libre.

2.2.1 Critères d'inclusion

Afin d'être admissible à l'étude, les hommes devaient (1) être âgés entre 45 et 65 ans, (2) avoir les capacités adéquates à comprendre les consignes.

2.2.2 Critères d'exclusion

Les hommes ayant une des conditions suivantes n'ont pu être inclus à l'étude : (1) prise d'antidépresseurs ou autres médicaments capable d'influencer les activités du système nerveux autonome (opiacés), (2) prises d'anticoagulants, (3) présence de douleur chronique, (4) présence de carcinome de la prostate ou du sein, (5) présence d'œdème ou d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale ou (7) présence d'apnée du sommeil.

2.2.3 Stratégies d'échantillonnage et de recrutement

La stratégie d'échantillonnage non-probabiliste de convenance est celle qui a été utilisée dans cette étude. Ainsi, les sujets étaient recrutés soit par l'entremise d'affiches publicitaires placées sur les murs du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, soit par le bouche-à-oreilles. Les hommes intéressés à participer à l'étude contactaient le professionnel de recherche responsable de l'étude par téléphone. Lors de ce contact, le projet était expliqué en détail et la vérification de leur conformité aux critères d'admissibilité était faite. Si le sujet potentiel possédait tous les critères et qu'il démontrait toujours une volonté à participer à l'étude, un rendez-vous était alors pris pour la séance expérimentale.

2.2.4 Taille de l'échantillon

Le calcul de la taille d'échantillon a été basé sur le test t de student. Avec un niveau de significativité (α) de 0,05 et une puissance (%) de 80 basé sur le seuil de douleur (EVA), la taille d'échantillon a été fixée à 15 sujets par groupe à l'aide du logiciel nQuery Advisor

version 4.0. De cette taille théorique, un groupe de 12 hommes hypogonadiques a été comparé à un groupe de 16 hommes contrôles, et ce, avec une puissance de 82%.

2.3 VARIABLES ET INSTRUMENTS DE MESURE

2.3.1 Variable indépendante

La variable indépendante de l'étude est le niveau de T libre des hommes. Leur niveau est soit inférieur à la normale (< 190 pmol/L) ou dans la normale (> 205 pmol/L).

2.3.2 Variables dépendantes

2.3.2.1 Perception de la douleur

Comme mentionnée dans la section « La douleur », la perception de la douleur est ressentie de façon différente selon que le message nociceptif aboutisse au cortex somatosensoriel ou au système limbique (Marchand, 2009). Ainsi, il est possible de mesurer distinctement la composante sensori-discriminative de la douleur, soit son intensité (l'aspect physique) et la composante motivo-affective de la douleur, soit son aspect désagréable (aspect émotif) avec le test de la thermode. Comme ces dernières sont subjectives, elles sont évaluées par le participant. De cette évaluation, il est possible de déterminer les seuils de douleurs et de tolérance, correspondant respectivement au plus faible stimulus qui entraîne une douleur et à la douleur maximale pouvant être tolérée (Marchand, 2009).

2.3.2.2 Efficacité des CIDN

L'efficacité des CIDN correspond au degré d'analgésie provoqué par le test d'immersion. Ainsi, plus la différence de perception de douleur est grande entre le test de douleur (thermode) avant l'immersion et après l'immersion, plus l'efficacité des CIDN est grande, donc plus l'analgésie est grande. Il est à noter qu'il a été vérifié au préalable que l'intensité et la durée du stimulus provoqué par l'immersion dans le bain d'eau froide et la région du

corps était assez grandes pour déclencher ce type de MECD chez les personnes saines (Tousignant-Laflamme et al., 2008a).

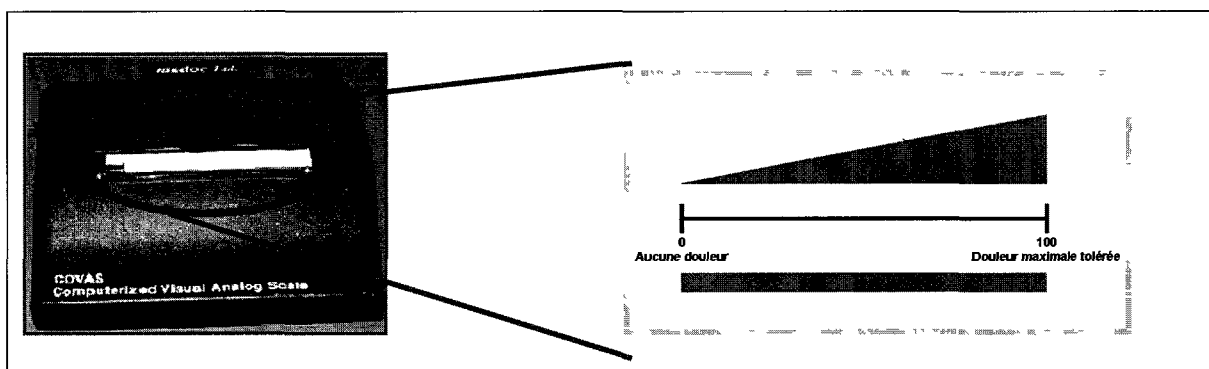
2.3.3 Instruments de mesure

2.3.3.1 Échelle visuelle analogique

L'échelle visuelle analogique (EVA) permet de déterminer la perception de la douleur des sujets, tant son intensité que son aspect désagréable. Cette échelle a donc été utilisée pour déterminer les seuils de douleur et de tolérance des sujets lors des tests douloureux (le test de la thermode et le test d'immersion). Cette échelle s'étend de 0 à 100, où zéro correspond à « aucune douleur » ou « douleur aucunement désagréable » et 100 étant « intensité de douleur maximale pouvant être tolérée » ou « douleur la plus désagréable pouvant être tolérée », selon la composante de la douleur mesurée. Cette échelle existe sous plusieurs formes selon le besoin de l'expérimentateur : verbale, numérique, écrite. Ces échelles ont été validées et leur reproductibilité a été testée, et ce, pour chacune des composantes de la douleur (Rosier et al., 2002).

À des fins pratiques, une CoVAS (*Computerized visual analog scale*), une échelle visuelle analogique numérique a été utilisée lors du test de la thermode puisque seule l'intensité de la douleur était mesurée. Par contre, lors du test d'immersion, une EVA avec un descriptif verbal a été utilisée pour pouvoir mesurer à la fois l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur. La figure 9 représente la CoVAS utilisée lors des séances expérimentales ainsi qu'une représentation de l'EVA.

Figure 9 : Échelle visuelle analogique électronique (CoVAS) et l'EVA

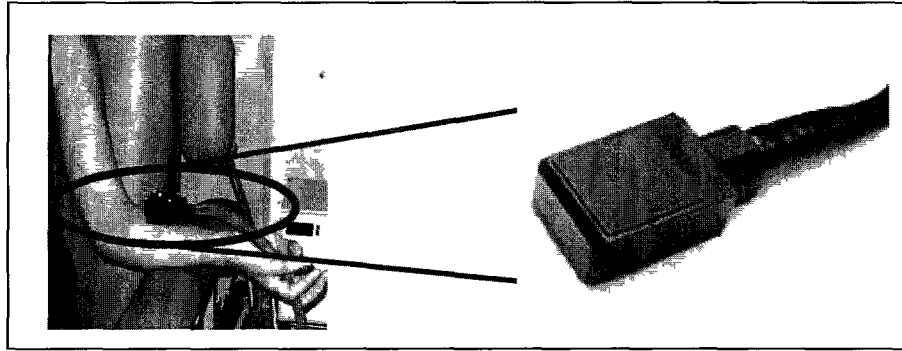


Lors de l'expérimentation, le sujet devait donc déplacer le curseur selon l'intensité de la douleur ressentie. Plus l'intensité de la douleur était importante, plus le sujet devait déplacer le curseur vers le « 100 », soit vers la droite. Au contraire, moins la douleur ressentie était grande, plus le patient devait déplacer le curseur vers le « 0 », soit vers la gauche. L'important pour le participant est de bien se concentrer sur la douleur ressentie et d'être fidèle à soi-même.

2.3.3.2 Thermode

La thermode est un instrument qui permet de produire une stimulation douloureuse reproductible et sans danger. La thermode utilisée dans notre laboratoire est de type Peltier TSA II NeuroSensory Analyzer (Medoc) et possède une superficie de 3 cm². Cette dernière dégage différentes températures, contrôlées par ordinateur, qui pour les besoins du présent projet de recherche vont de non-douloureuses à douloureuses, soit de 32°C à 51°C. Il est important de préciser qu'aucune de ces stimulations n'est ni assez longue ni assez intense pour brûler la peau. Durant le test, le sujet doit évaluer de façon continue la douleur ressentie avec la CoVAS. La figure 10 représente un sujet lors du test de la thermode, ainsi qu'une image plus rapprochée de la thermode.

Figure 10 : Test de la thermode

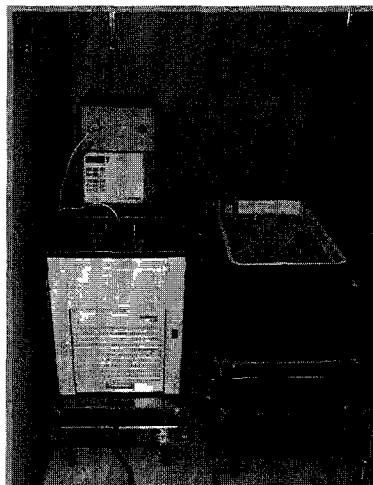


2.3.3.3 Bain d'eau froide

Le bain d'eau froide est un instrument qui permet l'activation des CIDN puisqu'il rencontre toutes les conditions nécessaires à son activation (durée, intensité, superficie). Dans notre laboratoire, il a été démontré que des températures de 7°C à 12°C pouvaient activer ce MECD (Tousignant-Laflamme et al., 2008a). Dans la présente étude, l'eau du bain était maintenue à une température de 10°C, ce qui correspond à un stimulus assez puissant pour activer les CIDN chez l'ensemble de nos sujets. L'immersion se fait dans un bassin qui est relié à un refroidisseur de marque Julabo F33, permettant ainsi l'atteinte et le maintien de la température désirée (voir figure 11).

Lors des séances expérimentales, le test de la thermode est effectué en pré et post immersion, ce qui permet de mesurer à la fois les mécanismes excitateurs (perception de la douleur) et les mécanismes inhibiteurs (efficacité des CIDN).

Figure 11 : Système du bain d'eau froide



2.3.3.4 Questionnaires

Afin de tenir compte de certaines variables confondantes, des questionnaires ont été auto-administrés aux sujets. Ces questionnaires permettaient de contrôler pour des variables (état de santé, humeur, stress, anxiété) qui sont reconnues pour influencer la perception de la douleur. Les différents questionnaires administrés sont expliqués plus en détail dans les prochaines sections.

A) État de Santé. Ce questionnaire sociodémographique auto-administré comporte cinq volets, soient des renseignements sociodémographiques et personnels (habitudes de vie), des renseignements sur les antécédents médicaux, sur la médication actuelle et antérieure, ainsi que des renseignements sur l'activité physique. Il s'agit majoritairement de questions fermées, dichotomiques ou à choix multiples et de quelques questions ouvertes courtes et dirigées. Ce questionnaire est présenté à l'annexe 2.

B) BEM Sex Role Inventory (BSRI). Le BSRI permet de récolter des données sur la façon dont le sujet se perçoit dans la société. En raison de l'échantillon francophone de l'étude, c'est la version française validée du questionnaire (Fontayne et al., 2000) du BSRI qui a été utilisée. Cette dernière a permis d'évaluer l'auto-description du rôle social du participant selon le sexe, c'est-à-dire d'explorer la perception des rôles entre les hommes et les femmes dans la société. Ce questionnaire possède de très bonnes qualités métrologiques (Fontayne et al., 2000). Il comprend 60 caractéristiques de la vie sociale, comme par exemple à quel niveau le sujet se sent indépendant, complaisant, serviable, autonome... Pour chaque caractéristique, le sujet doit faire un choix qui décrit le mieux la façon dont il se perçoit sur une échelle ordinale qui comprend sept niveaux. Le participant a le choix de répondre de 1 = « jamais ou presque jamais » à 7 = « toujours ou presque toujours vrai » (Bem, 1974). Le BSRI se trouve en annexe 3.

C) Rôle du sexe dans les attentes envers la douleur (RSAD). Ce questionnaire permet d'évaluer la perception de la douleur selon les attentes sociales de chaque sexe. Encore à des fins linguistiques, c'est la version française du *Gender Role Expectation of Pain*

(GREP) qui a été administrée aux participants. Ce dernier a de très bonnes qualités métrologiques (Robinson et al., 2001). Le questionnaire comprenant 12 questions et il est utilisé pour explorer les différences de perception de la douleur (sensibilité, tolérance et volonté à parler de la douleur) entre les hommes et les femmes dans la société. Le sujet doit se situer en mettant un trait sur une échelle qui va de « beaucoup moins grande » à « beaucoup plus grande ». Ainsi, il répond à des questions telles que : « Comparé à une femme typique, votre sensibilité à la douleur est », Comparé à une femme typique, votre tolérance à la douleur est », « Comparé à une femme typique, votre volonté à parler de la douleur est ». Le RSAD se trouve en annexe 4.

D) Inventaire de dépression de Beck (humeur). Ce questionnaire, version française du *Beck Depression Inventory* (BDI), permet d'évaluer l'état psychologique du sujet des dernières semaines, voire des derniers mois. Ainsi, il permet une indication de l'humeur du patient. Ce dernier est l'un des instruments les plus utilisés pour mesurer le caractère dépressif et son degré de sévérité (Gallagher et al., 1982).

Ce questionnaire compte 21 questions à choix de réponses qui décrivent différents symptômes associés à la dépression, comme par exemple, l'état de tristesse, le découragement, la satisfaction face à la vie... Le sujet doit donc se situer parmi les quatre propositions offertes par item. Des scores de 0 à 3 sont attribués selon l'intensité de l'état. Ainsi, le score total peut varier de 0 à 63 où un score de 0 à 9 signifie un état psychologique normal (absence de dépression), 10 à 18 démontre une dépression légère à modérée, 19 à 29 indique une dépression modérée à grave et plus de 30 signifie une dépression grave (Beck et al., 1988). Cet instrument démontre de bonnes qualités psychométriques, telles une bonne consistance interne et une bonne stabilité temporelle (Beck et al., 1988). De plus, plusieurs études ont établi la validité de la version francophone du BDI, et ce, auprès d'une population adulte (Bourque & Beaudette, 1982; Gauthier et al., 1982; Pichot & Lempérière, 1964). L'Inventaire de dépression de Beck se trouve en annexe 5.

E) Évaluation de l'anxiété. L'anxiété est intimement liée à la perception de la douleur (Jones et al., 2002), d'où l'importance de la prendre en considération dans l'analyse des résultats. Comme mentionné précédemment, l'anxiété est divisée en deux composantes : (i) l'état d'anxiété, soit le niveau d'anxiété situationnelle d'une personne, donc qui change selon les facteurs et (ii) le trait d'anxiété, c'est-à-dire la disposition générale d'une personne à être anxieuse (Spielberger & Krasner, 1988; Spielberger, 1972). Ces deux composantes du sentiment de nervosité et d'inquiétude sont mesurées grâce aux deux formes de l'Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété (IASTA), soit le Y-1 et le Y-2. La première forme du questionnaire (Y-1), est une échelle d'anxiété situationnelle donc elle mesure l'état d'anxiété. Elle est composée de 20 questions évaluant les sentiments et émotions actuels du participant. Ce dernier indique l'intensité de ses sentiments à l'aide d'une échelle de Likert à quatre niveaux variant de « pas du tout » à « beaucoup ». La deuxième forme du questionnaire (Y-2), l'échelle de trait d'anxiété, permet d'évaluer l'état émotionnel en général du participant, et ce, toujours à l'aide de l'échelle de Likert à quatre niveaux. Le score de chacune des versions du questionnaire est obtenu grâce à une grille prédéfinie.

Plusieurs études ont vérifié la validité de l'instrument d'origine (Bieling et al., 1998; Dreger & Brabham, 1987; Kabaoff et al., 1997; Oie et al., 1990). La version francophone (Gauthier & Bouchard, 1993) possède de bonnes propriétés psychométriques, telles une consistance interne pour les deux échelles présentant un coefficient alpha de Cronbach (α) de 0,89 à 0,91 et une validité de construit. L'IASTA, formes 1 et 2, sont présentés en annexes 6 et 7.

F) Échelle indicielle de stress. Ce dernier questionnaire permet de mesurer l'effet des situations stressantes sur un individu (Holmes & Rahe, 1967). Le sujet doit donc encercler les événements qu'il a vécus dans les 12 derniers mois parmi la liste de 43 événements (associé à un indice de stress de 1 à 100 selon l'intensité du stress) jugés comme étant les plus stressants. Il est important de mentionner que les situations de vie présentées sont objectivement les plus perturbatrices, bien que les réponses au stress demeurent subjectives, donc propres à chacun. Ainsi, l'interprétation du score total peut être adéquate ou non selon

chaque individu. De cette façon, lorsque le total dépasse 300 points, il existe 80% de risques que le sujet subisse une maladie physique au cours de l'année. L'échelle indicielle de stress se retrouve en annexe 8.

2.3.3.5 Électrophysiologie

Afin de considérer les réponses autonomiques des participants dans la caractérisation de l'échantillon, le rythme cardiaque était mesuré au repos pendant cinq minutes à l'aide d'un électrocardiogramme. La pression artérielle au repos était aussi notée.

2.4 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

2.4.1 Calendrier de l'étude

Le projet (09-024) a été accepté par le comité d'éthique au mois de mars 2009. La collecte de données (les séances expérimentales) a enchaîné cette approbation dès le mois d'avril 2009 pour s'étirer jusqu'en mars 2010. L'analyse des données s'est faite en simultané avec la prise des données et a perduré dans le temps jusqu'au mois d'avril 2010.

2.4.2 Schéma de l'étude

Les sujets ont participé à une seule séance expérimentale. Cette dernière comportait des tests (thermode et immersion) afin d'évaluer les réponses à la douleur des participants, une prise de sang et la passation de questionnaires précédemment décrits. Toutes les séances ont eu lieu au centre de recherche clinique du centre hospitalier de l'université de Sherbrooke (CRC-CHUS).

Pour déterminer le rôle de la T dans les réponses à la douleur (perception et modulation), les hommes étaient séparés en deux groupes selon leur niveau de T libre a posteriori. Ainsi, les sujets avec des niveaux de T libre sous la normale (hypogonadiques) étaient regroupés ensemble pour l'analyse, tandis que les sujets avec des niveaux de T libre dans la normale

(eugonadique) étaient regroupés ensemble. Le tableau 5 présente un résumé des procédures expérimentales effectuées lors de la séance expérimentale.

Tableau 5 : Description de la séance expérimentale

Manipulations	Temps (min)
Signature du formulaire de consentement	15
Prélèvement sanguin (15 mL)	5
Test de stimulation thermique	20
Test d'immersion	5
Test de stimulation thermique	10
Questionnaires (état de santé, humeur, anxiété, stress)	25
Questionnaire de féminité/masculinité	10
	~ 1h30

Comme il est indiqué dans le tableau, la procédure expérimentale était la même pour chaque sujet. Les rencontres débutaient par la signature du formulaire de consentement, suivi d'un prélèvement sanguin d'environ 15 mL pour permettre des analyses biochimiques, dont la mesure des taux plasmatiques de T. Ensuite, le sujet devait subir les tests de douleur qui consistaient en l'évaluation de la douleur induite par stimulation thermique avant et après le stimulus conditionnant (immersion du bras dans l'eau froide). Finalement, le participant devait compléter les questionnaires décrit précédemment.

2.4.2.1 Test de la thermode

A) Familiarisation. Avant de procéder au test de la thermode, une familiarisation avec l'instrument est faite pour diminuer l'anxiété et l'effet de surprise reliés à l'expérimentation. À cette étape, la thermode est placée dans la paume droite du sujet où des stimulations thermiques semblables à celles reçues lors du test sont appliquées. Ainsi, la température dégagée par la thermode augmente graduellement, passant de 32°C à 51°C. Dès la familiarisation, il est important que le sujet saisisse bien la différence entre la

chaleur et la douleur. Ainsi, dès cette étape, le sujet est amené à identifier son seuil de douleur, température où de la douleur commence à être perçue et son seuil de tolérance, température maximale tolérée. Ces données ne sont pas enregistrées.

B) Pré-test. Lors du pré-test, la thermode est placée sur l'avant-bras droit du sujet, soit le bras opposé à celui sollicité lors du test. Cette étape, qui suit la familiarisation, sert à déterminer de façon précise le seuil de douleur et le seuil de tolérance du participant, ainsi que la température correspondant à une intensité douloureuse correspondant à 50% de la douleur maximale tolérée. Pour ce faire, la température dégagée par la thermode augmente graduellement, encore une fois de 32°C à 51°C. Au début, la chaleur ressentie est non-douloureuse, ce qui signifie que le seuil de douleur n'est pas encore atteint. Pour quantifier l'intensité de la douleur perçue, le sujet doit utiliser la CoVAS. Ainsi, dès que la chaleur devient douloureuse, moment où le sujet ressent des petits picotements, il doit dire « douleur » et commencer à bouger le curseur de la CoVAS. Tout au long de l'ascension de la température de la thermode, le sujet déplace le curseur sur l'échelle. Enfin, lorsque la température correspond à la douleur maximale que le sujet est prêt à tolérer, ce dernier doit dire « stop » et déplacer le curseur devant le « 100 » de l'échelle pour que l'expérimentateur mette fin à l'expérimentation. Ce pré-test doit être répété de deux à trois fois, afin de percevoir une reproductibilité dans les données.

C) Test. Finalement, pour le test de stimulation thermique, la thermode est placée sur l'avant-bras gauche du sujet. Cette fois-ci, la température dégagée n'augmente pas graduellement comme c'était le cas pour la familiarisation et le pré-test. Elle est fixée à une température constante, soit la température correspondant au 50% de la douleur perçue (50 sur l'échelle de douleur), durant deux minutes. Le choix d'une température à 50% sur l'échelle de douleur est justifié par le fait qu'elle est assez élevée pour percevoir la baisse de la perception de douleur lors du test post-immersion, et assez basse pour bien distinguer l'activation des différentes fibres nociceptives (Ad et C). Encore une fois, le sujet doit quantifier l'intensité de la douleur ressentie à l'aide de la CoVAS, ce qui permet d'évaluer la douleur en continu en temps réel. La constance de la température est gardée à l'insu du patient pour ne pas fausser les résultats, puisqu'il est bien connu que les attentes peuvent

moduler la perception de la douleur (Goffaux et al., 2007). Il est plutôt expliqué au sujet que la température varie de façon aléatoire, contrôlée par ordinateur, pendant deux minutes.

Le test de la thermode est effectué à deux reprises lors de la séance expérimentale, soit en pré- et en post-immersion afin de déterminer l'efficacité des CIDN. La même température est donc utilisée pour chacun ces deux tests pour permettre de comparer la perception du même stimulus douloureux. Ce test permet donc d'évaluer à la fois les mécanismes excitateurs (perception de la douleur) et les mécanismes inhibiteurs (efficacité des CIDN) (Tousignant-Laflamme et al., 2008a) de la douleur.

2.4.2.2 Test de l'immersion dans l'eau froide

Cette procédure permet de recruter les CIDN dont l'activation dépend de l'intensité, de la superficie et de la durée de la stimulation douloureuse (Bouhassiera et al., 1995). En effet, la durée de l'immersion (deux minutes) et la superficie corporelle immergée (avant-bras complet) sont beaucoup plus grandes que celles utilisées pour le test de la thermode. Ainsi, pour ce test, le sujet devait immerger son bras droit jusqu'au coude dans un bain d'eau froide à 10°C. L'eau circulante était fixée à cette température pour être certain que le stimulus soit assez important pour que les CIDN de chacun des sujets soient activés. Lors de l'immersion, le participant doit évaluer l'intensité de la douleur ressentie et son aspect désagréable (composante émotive), et ce, à toutes les 15 secondes. Ces deux composantes distinctes de la douleur leurs sont préalablement expliquées et différenciées grâce à un exemple, soit une comparaison de la douleur au son d'une radio. L'intensité de la douleur ressentie lors de l'immersion est donc comparée au volume de la radio, tandis que son aspect désagréable réfère plutôt à l'appréciation de la mélodie. Ainsi, bien que la musique soit forte (intensité), il peut être agréable d'écouter la mélodie (composante émotive). Le score attribué de 0 à 100 pour chacune de ces composantes peut différer l'un de l'autre.

2.4.2.3 Dosage des hormones sexuelles

Le dosage des HS a été effectué au laboratoire d'analyses biochimiques du CHUS. La donnée principale du projet était le niveau plasmatique de T libre, puisque c'est cette dernière qui se lie aux récepteurs et qui a des effets biologiques. Son taux était déterminé à l'aide d'un calcul nécessitant la valeur de T total ainsi que celle du SHBG. Plusieurs autres molécules ont été dosées dont la LH, la FSH, l'oestrogène et la progestérone.

2.4.3 Analyses statistiques

Les méthodes statistiques descriptives (moyennes, fréquences, proportions) ont été utilisées pour l'interprétation des données, tant en ce qui concerne les données recueillies par questionnaires que lors des tests expérimentaux. De plus, le test non-paramétrique de Mann-Whitney a permis de déterminer la présence ou non d'une différence statistiquement significative au niveau de la perception (seuil de douleur et de tolérance) et la modulation (efficacité des CIDN) de la douleur entre les deux groupes. Cette même analyse a aussi permis de vérifier si les participants des deux groupes différaient par rapport aux variables mesurées à l'aide des questionnaires. La corrélation du rho de Spearman a permis de vérifier la présence ou non d'une relation entre le niveau de T libre des hommes à l'étude et les seuils de douleur et de tolérance. La valeur α utilisée était de 0,05, ainsi une donnée était considérée comme statistiquement significative si $p < \alpha$.

2.4.4 Considérations éthiques

Afin de satisfaire aux exigences éthiques, le présent projet (09-024) a été soumis au comité d'éthique de recherche sur l'humain du CHUS. La participation des sujets était uniquement faite sur une base volontaire et ces derniers avaient le droit de se retirer en tout temps de l'étude, et ce, sans préjudice. Finalement, la confidentialité des participants était assurée par codification des dossiers. Les participants pouvaient avoir accès à leurs données s'ils en exprimaient le désir, et ceux ayant des niveaux de T sous la normale étaient suivis par un endocrinologue du CHUS à la suite de leur participation à l'étude.

◆ TROISIÈME CHAPITRE ◆

RÉSULTATS

Dans ce chapitre, les données que nous avons recueillies lors des séances expérimentales chez les hommes hypogonadiques et eugonadiques ont été analysées et comparées selon les groupes. Pour ce faire, comme les données n'étaient pas distribuées normalement, différents tests statistiques non-paramétriques ont été utilisés à l'aide du logiciel SPSS version 18.0.

3.1 CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON

Afin de bien caractériser notre échantillon, plusieurs données ont été recueillies sur les participants, et ce, à l'aide de questionnaires et de tests électrophysiologiques. Ces derniers ont permis de déterminer le niveau d'anxiété et de stress, le caractère dépressif, différentes informations sociodémographiques (âge, IMC) et le rythme cardiaque au repos des sujets. Grâce à ces données, il a été possible de vérifier l'équivalence des groupes. Le tableau 6 dresse le portrait des caractéristiques de chacun des groupes.

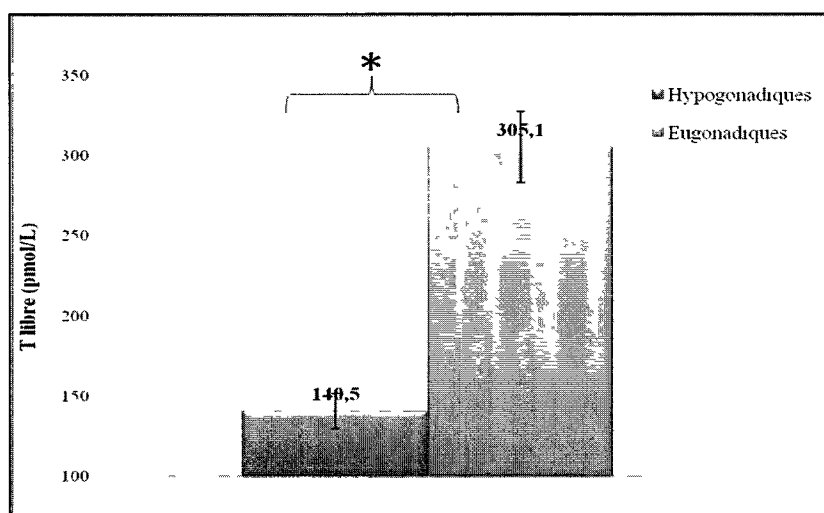
Tableau 6 : Caractéristiques de l'échantillon

Variables	Hypogonadiques (n=12)	Eugonadiques (n=16)	P
Âge	54,2 ± 1,4	51,8 ± 1,4	NS
IMC	26,8 ± 1,6	25,1 ± 0,6	NS
Rythme cardiaque (au repos)	72,0 ± 2,0	73,0 ± 3,0	NS
IASTA-Y1 (état d'anxiété)	26,7 ± 1,7	24,6 ± 1,1	NS
IASTA-Y2 (trait d'anxiété)	35,3 ± 3,4	28,4 ± 1,5	NS
Échelle de stress	77,3 ± 14,3	100,7 ± 17,1	NS
Beck (humeur)	4,2 ± 1,8	1,7 ± 0,6	NS

Moyenne ± erreur type

Comme il est présenté dans le tableau 6, le test non-paramétrique de Mann-Whitney n'a identifié aucune différence entre les groupes pour chacune des variables ($p > 0,05$). Nous avons donc déterminé que tant l'âge, l'IMC, le rythme cardiaque au repos, l'état d'anxiété, le trait d'anxiété, la survenue d'événements stressants et le caractère dépressif sont similaires entre les groupes. Comme tous ces facteurs ont la capacité de moduler la perception de la douleur, les résultats démontrent que leur influence sur la douleur est semblable dans les deux groupes. La variable qui nous intéresse particulièrement, le niveau de T libre, est, contrairement aux autres variables contrôlées, différente selon les groupes. La figure 12 illustre la variation des niveaux de T libre entre le groupe d'hommes hypogonadiques et le groupe d'hommes eugonadiques.

Figure 12 : Niveau de testostérone libre selon les groupes



Moyenne \pm erreur type

$n_{\text{hypogonadique}}=12$, $n_{\text{eugonadiques}}=16$, $\alpha=0,05$

À l'aide du test de Mann-Whitney, une différence significative a été trouvée entre les groupes concernant les niveaux de T libre ($p < 0,05$). Plus précisément, les résultats obtenus à la suite du dosage des échantillons sanguins des sujets ont permis de déterminer que les hommes faisant partie du groupe « hypogonadiques » ont un niveau de T libre plus de deux fois inférieur à celui des hommes du groupe « eugonadiques » (140,5 pmol/L vs 306,1 pmol/L respectivement). Ainsi, selon les différentes variables analysées, il est possible

d'affirmer que les groupes sont similaires en tous points, sauf en ce qui concerne leur niveau de T libre, où une différence significative est présente selon les groupes.

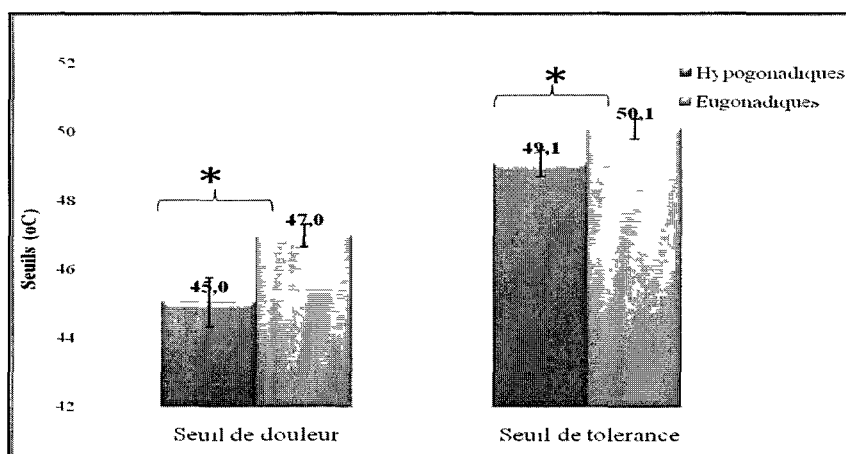
3.2 PERCEPTION DE LA DOULEUR

Le premier objectif de l'étude était de déterminer l'influence de la T sur la perception de la douleur. Pour ce faire, les seuils de douleur et de tolérance de chacun des groupes ont été comparés.

3.2.1 Test de la thermode

C'est principalement les données recueillies à l'aide du test de la thermode qui ont permis de mesurer la perception de la douleur des sujets. Les variables choisies pour évaluer la perception de la douleur des participants sont les seuils de douleur et de tolérance. Ainsi, comme décrit dans la section « Méthodologie », les sujets devaient indiquer la température où ils commençaient à ressentir de la douleur (seuil de douleur) et la température maximale pouvant être tolérée (seuil de tolérance). La figure 13 illustre les résultats obtenus quant à la perception de la douleur selon les groupes.

Figure 13 : Seuils de douleur et de tolérance selon les groupes



Moyenne \pm erreur type

$n_{\text{hypogonadique}}=12$, $n_{\text{eugonadiques}}=16$, $\alpha=0,05$

Le test de Mann Whitney a démontré qu'il existe une différence entre les groupes en ce qui concerne le seuil de douleur ($p=0,024$) et le seuil de tolérance ($p=0,017$). En fait, le seuil de douleur des hommes hypogonadiques est inférieur de 2°C comparativement à celui des hommes contrôles, tandis que leur seuil de tolérance est inférieur de 1°C .

Bien que ces différences puissent sembler minimes, il existe une relation exponentielle entre la sensibilité (perception de la douleur) et la température (stimulus sur la peau) (Price et al., 1983). Ainsi, bouger le seuil de 1°C peut faire une différence d'environ 30 sur une échelle de 0 à 100 de perception de douleur. De plus, Angst et al. (2000) ont démontré qu'une injection de 5 mg de morphine en épidurale chez des sujets sains fait augmenter le seuil de douleur de 3°C tout au plus, et le seuil de tolérance de 1°C maximum. Ces résultats établissent bien qu'une différence, aussi petite soit-elle, dans les seuils de douleur et de tolérance (thermiques) est très difficile à obtenir, même à l'aide d'un analgésique puissant. Ainsi, la différence obtenue dans notre étude entre les deux groupes n'est pas seulement statistiquement significative mais également cliniquement significative. Ceci laisse donc penser que la T a effectivement un rôle protecteur contre la douleur.

3.2.2 Corrélations entre la testostérone et la perception de la douleur

Afin de vérifier s'il existe une relation entre la T libre et la perception de la douleur, des corrélations ont été effectuées. Comme les données ne suivent pas une distribution normale, la corrélation non-paramétrique du rho de Spearman a été utilisée. Ainsi, à l'aide de ce test statistique, une relation entre le niveau de T libre et les seuils de douleur et de tolérance a tenté d'être démontrée, et ce, avec l'ensemble des sujets inclus dans l'étude ($n=28$). Les figures 15 et 16 présentent la corrélation entre le niveau de T libre et la perception de la douleur.

Figure 14: Corrélation entre le niveau de testostérone libre et le seuil de douleur

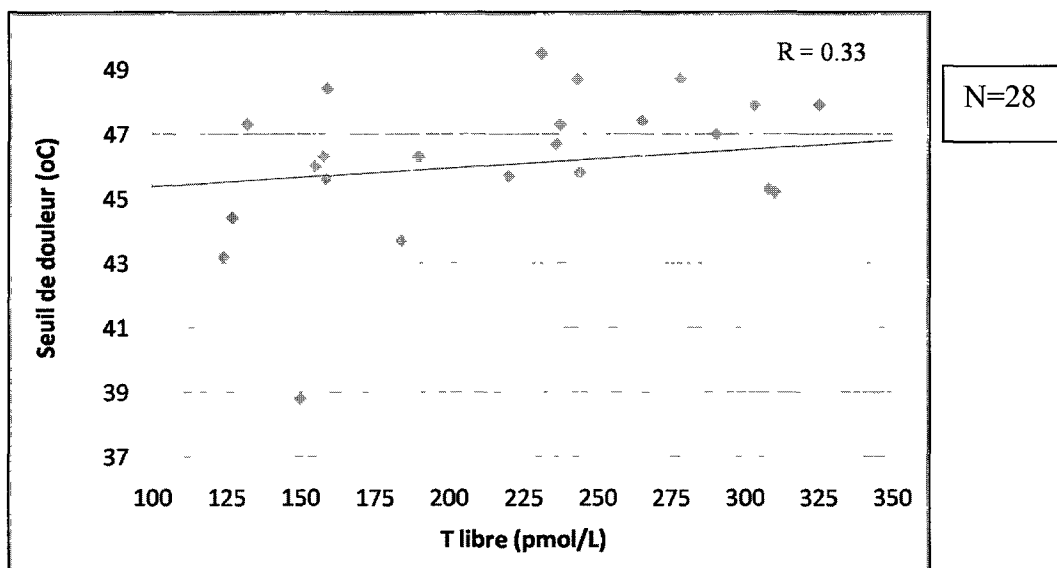
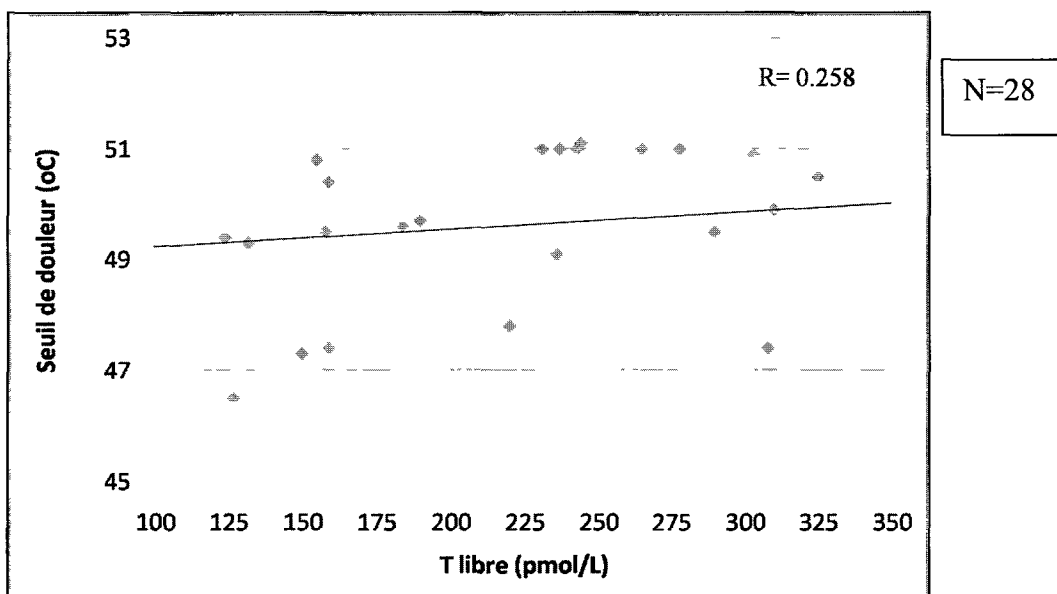


Figure 15 : Corrélation entre le niveau de testostérone libre et le seuil de tolérance



Dans les deux corrélations, aucune relation n'a été démontrée entre les variables ($r=0,33$ et $r=0,258$). En fait, des valeurs du coefficient r entre 0,25 et 0,50 signifient que l'association entre les variables est faible à modérée (Dubois, 2008). Par contre, malgré le fait qu'il n'existe pas de relation statistiquement significative entre le niveau de T libre et la perception de la douleur, une tendance positive semble se profiler dans les deux cas.

Effectivement, plus les niveaux de T libre sont élevés, plus les seuils de douleur et de tolérance ont tendance à augmenter.

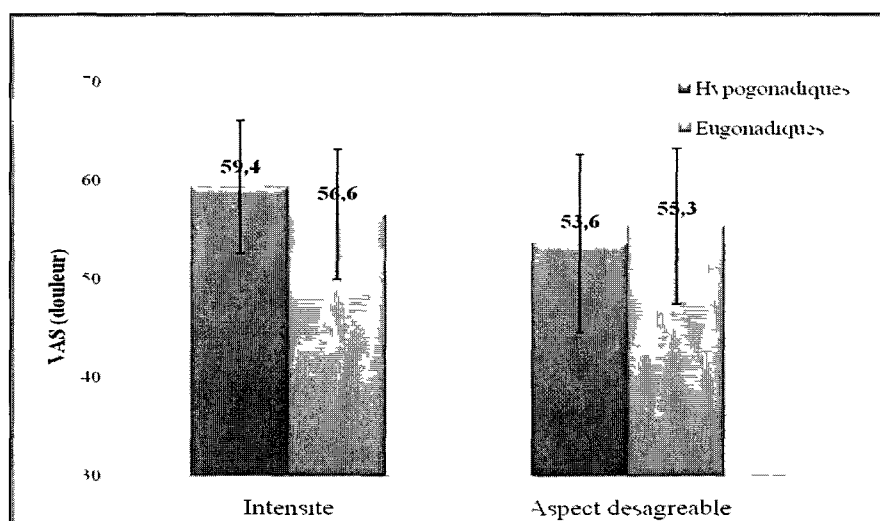
3.3 MODULATION DE LA DOULEUR

Le deuxième objectif du présent projet de recherche est de déterminer l'influence de la T dans la modulation de la douleur. C'est la comparaison de la perception de la douleur obtenue lors du test de la thermode pré-immersion avec la perception de la douleur à la thermode post-immersion qui a permis d'évaluer l'efficacité des CIDN, soit la variable à l'étude correspondant à la modulation de la douleur.

3.3.1 Test d'immersion

Dans un premier temps, la perception de la douleur durant la période de deux minutes que durait l'immersion a été mesurée. La figure 16 présente l'intensité de la douleur et l'aspect désagréable de la douleur ressentie par les sujets durant le test d'immersion.

Figure 16 : Perception de la douleur durant le test d'immersion



Moyenne \pm erreur type

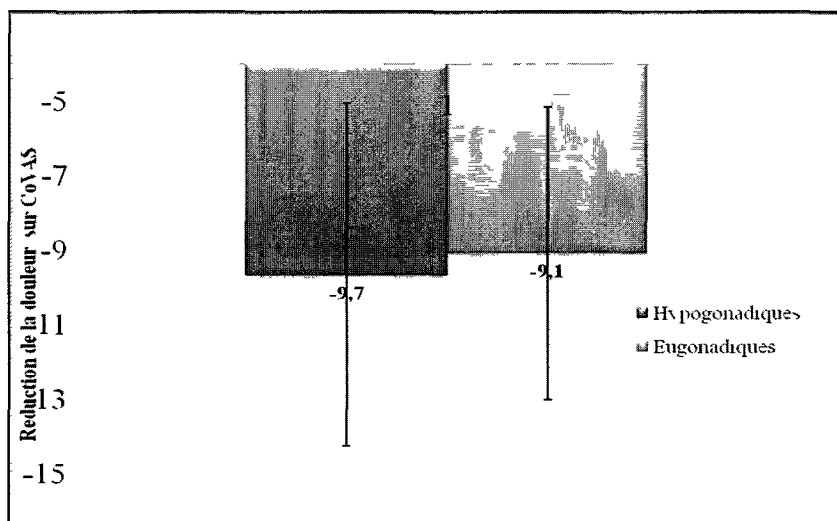
$n_{\text{hypogonadique}}=12$, $n_{\text{eugonadiques}}=16$, $\alpha=0,05$

À l'aide du test de Mann-Whitney, aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes en ce qui concerne l'intensité ($p>0,05$) et l'aspect désagréable ($p>0,05$) de la douleur durant le test d'immersion. Dans les deux groupes, les participants ont atteint une moyenne d'environ 55 sur une échelle de 0 à 100 de perception de la douleur. Dans une étude antérieure ayant utilisé le même test d'immersion à différentes températures, il a été démontré que pour activer les CIDN, la perception du participant devait d'être au moins 20 sur l'échelle de douleur (Granot et al., 2008). En se fiant à cette étude, le stimulus utilisé dans le présent projet de recherche était assez puissant pour déclencher les CIDN, et ce, dans les deux groupes.

3.3.2 Efficacité des CIDN

Comme le stimulus servant à activer les CIDN était adéquat, nous avons pu comparer l'efficacité de ces derniers selon les groupes. La figure 17 présente les résultats obtenus par rapport à l'efficacité des CIDN.

Figure 17 : Efficacité des CIDN selon les groupes



Moyenne \pm erreur type
 $n_{\text{hypogonadique}}=12$, $n_{\text{eugonadiques}}=16$, $\alpha=0,05$

La présence d'une différence entre les groupes par rapport à cette variable a encore une fois été obtenue à l'aide du test statistique de Mann-Whitney. Comme il est possible de l'observer, il n'y a cependant aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui a trait à l'efficacité des CIDN ($p > 0,05$). Dans les deux groupes, l'activation des CIDN, soit la libération d'endorphine de façon diffuse dans le corps, a permis de diminuer la douleur d'environ 10 sur l'échelle de 0 à 100 de perception de la douleur.

♦ QUATRIÈME CHAPITRE ♦

DISCUSSION

Comme il a été mentionné dans la méthodologie, le présent projet a été élaboré dans le but de déterminer, à l'aide d'approches psychophysiques, la relation entre la perception, la modulation de la douleur et le niveau plasmatique de T libre chez les hommes. Dans ce chapitre, les résultats obtenus seront analysés et discutés dans cette optique. Finalement, les forces et limites de l'étude ainsi que les retombées scientifiques et cliniques découlant du projet seront aussi discutées.

4.1 LA TESTOSTÉRONE, RÉEL ADVERSAIRE DE LA DOULEUR

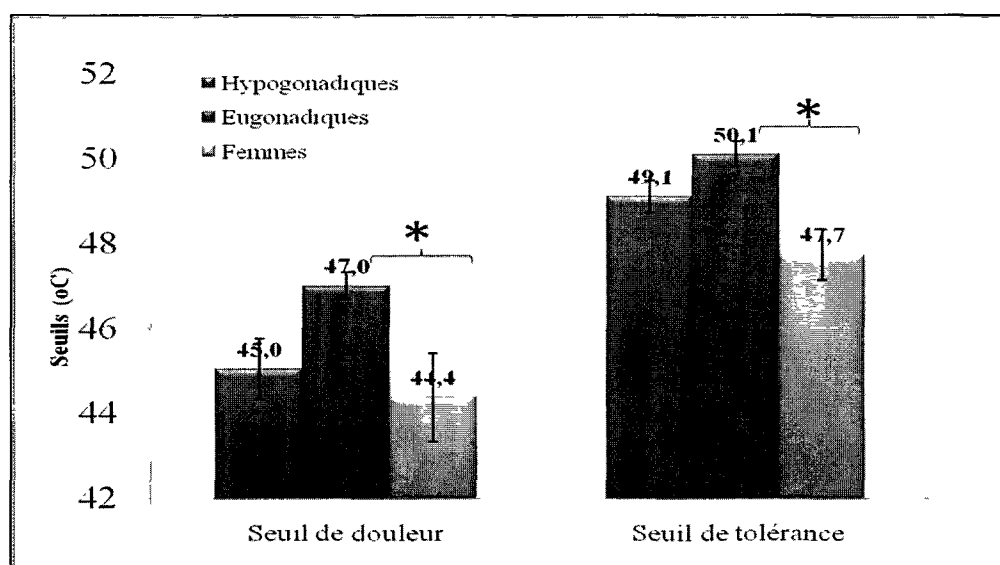
Les résultats obtenus indiquent que les hommes hypogonadiques ont des seuils de douleur et de tolérance inférieurs à ceux des hommes sains. Il leur faut donc un stimulus nociceptif de moins grande intensité pour ressentir la douleur. Ainsi, en se fiant à ces résultats, la T aurait effectivement un rôle à jouer sur la perception de la douleur; un rôle hypoalgésique. Puisque, dans ce projet de recherche, la majorité des facteurs confondants ont été contrôlés, la plus grande sensibilité des hommes hypogonadiques au test nociceptif thermique peut le plus probablement être attribuée à leur niveau sous-physiologique normal de T.

Comme la présente étude est la première connue à ce jour qui a évalué le rôle de la T dans les réponses à la douleur induite expérimentalement, il est impossible de comparer les résultats obtenus à ceux de d'autres études publiées sur le sujet. Par contre, les quelques études qui se sont intéressées à la T et la douleur clinique chez l'humain en sont arrivées à des conclusions ambiguës. Effectivement, certaines dénotaient un rôle analgésique de la T, tandis que d'autres ne démontraient aucun effet de la T sur la douleur. Par contre, l'effet protecteur de la douleur qui émerge de nos résultats sont en accord avec les résultats obtenus chez les animaux (Aloisi et al., 2004; Ceccareli et al., 2003; Fisher et al., 2007; Frye & Seliga, 2001; Gaumond et al., 2002; 2005; Hau et al., 2004). Comme il a été discuté dans la recension des écrits, toutes les études animales qui ont étudié le rôle de la T dans la

douleur en sont venues à la conclusion que cette HS avait un rôle protecteur contre la douleur. En fait, tous les animaux (rat ou oiseau) qui avaient des niveaux de T supérieurs manifestaient moins de comportements douloureux face à un stimulus nociceptif (inflammatoire ou thermique).

Afin d'appuyer les résultats obtenus, nous avons comparé les données obtenues lors de cette étude avec celles de femmes qui ont aussi subi le test de la thermode dans le cadre d'une autre étude. Ces femmes ($n=10$) ont une moyenne d'âge de $50,7 \pm 5,3$ ans, et malgré le fait que leur niveau de T n'ait pas été analysé, il est naturellement inférieur à celui des hommes (Kaye, 2007), même à celui des hommes hypogonadiques. La figure 18 présente la comparaison des seuils de douleur et de tolérance des deux groupes d'hommes inclus à notre étude à ceux de femmes.

Figure 18 : Seuils de douleur et de tolérance des hommes vs des femmes



Moyenne \pm erreur type

$n_{\text{hypogonadique}}=12$, $n_{\text{eugonadiques}}=16$, $n_{\text{femmes}}=10$, $\alpha=0,05$

Dans les résultats présentés ci-haut, il est intéressant de remarquer que le seuil de douleur et de tolérance des femmes sont inférieurs à ceux de l'ensemble des hommes de l'étude. De plus, les hommes hypogonadiques, soit ceux qui ont des niveaux de T sous la normale,

présentent une perception de la douleur qui tend vers celle des femmes. Ainsi, les résultats démontrent que plus les niveaux de T sont bas (femmes → hommes hypogonadiques → hommes sains), plus la sensibilité à la douleur est grande.

Finalement, malgré le fait qu'aucune corrélation n'ait été trouvée entre les seuils de douleur/tolérance et le niveau de T libre, une tendance semble clairement indiquer une relation positive entre les deux variables. Toutes ces évidences supportent les résultats obtenus dans cette étude qui indique que la T a un effet protecteur contre la douleur expérimentale.

4.2 LA TESTOSTÉRONE : AUCUN EFFET NOTABLE SUR L'ACTIVATION DES CIDN

Avec une efficacité des CIDN identique dans les deux groupes à l'étude, la T ne semble pas avoir d'effet sur la modulation de la douleur, contrairement à son action marquée dans la perception de la douleur. Comme certaines études ont vérifié son action dans la modulation de la douleur sur des modèles animaux, nous sommes en mesure de confirmer que l'absence de relation entre la T et les CIDN est aussi observable chez les animaux. Notamment, Gaumond et collaborateurs (2002) ont déterminé qu'à la suite d'une injection de formaline dans la patte arrière des rats, l'interphase (correspondant aux CIDN chez l'humain) était identique chez les rats intacts et les rats castrés. Ceci laisse donc supposer que la T n'a pas d'effet sur les MECD.

Chez l'humain, en raison de l'absence de littérature sur la T et les MECD, la comparaison des résultats obtenus avec d'autres études sur le sujet est irréalisable. Par contre, malgré cette lacune au niveau de la littérature, certaines études se sont intéressées à l'efficacité des CIDN selon les sexes (voir tableau 1, p. 13). Les résultats qui en ressortent sont contradictoires puisque certaines indiquent que l'efficacité des CIDN est supérieure chez les hommes, tandis que d'autres ne démontrent aucune différence au niveau de l'efficacité des CIDN selon les sexes. Fait intéressant, aucune étude n'en arrive à la conclusion que l'efficacité des CIDN est supérieure chez les femmes au détriment des hommes. Comme la

T ne semble pas avoir d'effet sur cet aspect de la douleur, Tousignant-Laflamme et collaborateurs (2009) ont poussé leurs investigations en s'intéressant au rôle des HS féminines sur l'efficacité des CIDN. Selon les résultats obtenus, l'efficacité des CIDN est deux fois supérieure lors de la phase ovulatoire que lors des autres moments du cycle menstruel. Ceci met bien en valeur que, contrairement à l'HS mâle, les HS féminines ont un effet sur l'efficacité des CIDN. En fait, plus le rapport oestrogène/progestérone est élevé, plus l'efficacité des CIDN est grande.

4.3 FORCES ET LIMITES

4.3.1 Forces

La principale force de l'étude est son côté innovateur. Effectivement, elle représente la première étude à s'être intéressée au rôle de la T dans les réponses à la douleur induite expérimentalement. Le choix d'une douleur induite expérimentalement au détriment de la douleur clinique permet de reproduire facilement cette douleur d'un sujet à l'autre. Par le fait même, il est plus facile de l'administrer, de la mesurer et d'interpréter les résultats. De plus, les instruments choisis (thermode, immersion, questionnaires) sont valides et fidèles. L'usage de questionnaires pour caractériser les sujets a permis de contrôler plusieurs variables confondantes, permettant donc de bien cibler la T comme variable d'intérêt.

L'expérimentatrice a toujours été une femme et était la même pour la majorité des sujets, donc les explications des consignes et la prise des données étaient faites de façon uniforme. Finalement, la puissance statistique de 82% confère à l'étude une force supplémentaire.

4.3.2 Limites

La présente étude a comme limite principale son choix de devis. En raison de la difficulté au niveau du recrutement, nous avons privilégié une étude comparative avec un design inter-groupes au détriment d'un design intra-sujet. Ce choix a entraîné une diminution de la validité interne de l'étude et a aussi laissé place au biais qui provient des différences dans

les caractéristiques entre les sujets de chacun des groupes. Par contre, nous avons remédié à ce biais potentiel grâce à la caractérisation de nos participants à l'aide de questionnaires. Une autre limite consiste en la petite taille de l'échantillon. Les groupes d'hommes hypogonadiques et sains, comprenant respectivement 12 et 16 sujets, ne permettent pas de généraliser les résultats à la population en général. Malgré tout, la bonne puissance de l'étude permet de justifier cette petite taille d'échantillon. De plus, le fait d'avoir des différences statistiquement significatives avec des tests non-paramétriques augmente la puissance des résultats.

4.4 RETOMBÉES DE L'ÉTUDE

La présente étude constitue un premier pas dans la recherche du rôle de la T dans les réponses à la douleur chez l'humain. Comme les résultats obtenus démontrent que la T aurait des effets analgésiques, poursuivre des investigations plus poussées dans le domaine serait pertinent. Comme avenues de recherches futures, il serait intéressant de mener une étude avec un design intra-sujet. Il serait possible alors recruter des hommes hypogonadiques et les supplémenter en T pour pouvoir analyser leur perception et modulation de la douleur à plusieurs moments dans le temps. De plus, il serait pertinent de vérifier si la T a le même rôle sur la douleur chez la femme.

Si les futures études concluent aussi à un rôle protecteur de la douleur, cette étude aura permis de déboucher sur une meilleure compréhension de la différence de la perception de la douleur entre les sexes. Ainsi, les facteurs biologiques, soit les hormones sexuelles, seraient bel et bien responsables (ou du moins en partie) de la plus grande tolérance des hommes à des stimuli nociceptifs expérimentaux. Du côté thérapeutique, ces résultats supporteraient le fait de traiter des patients douloureux chroniques avec de la T en complément, notamment avec la morphine, chez les hommes souffrant de douleur chronique. Comme la morphine fait abaisser les niveaux d'androgènes, nous pourrions avoir une double protection en maintenant les niveaux de T stables à l'aide d'une supplémentation à cet effet.

4.5 CONCLUSION

La présente étude a permis de répondre aux deux objectifs principaux du projet de recherche. Dans un premier temps, l'effet protecteur de la T a été mis de l'avant par les seuils de douleur et de tolérance inférieurs des hommes hypogonadiques comparativement à ceux des hommes eugonadiques. Dans un deuxième temps, malgré son influence sur la perception de douleur, la T ne semble pas avoir d'effet sur sa modulation. L'efficacité semblable des CIDN selon les groupes permet d'en arriver à cette conclusion. Comme les résultats indiquent que la T semble avoir un effet positif sur la perception de la douleur induite expérimentalement, cette recherche a donc principalement permis de mieux comprendre les différences qui existent entre les sexes en ce qui a trait à la perception (seuils de douleur et de tolérance) de la douleur. Finalement, les résultats prometteurs de cette étude serviront certainement à ouvrir les portes de la recherche aux applications possibles de la T chez des populations douloureuses.

REMERCIEMENTS

Après avoir franchi toutes les étapes de mes études à la maîtrise, il est maintenant temps de souligner le support et l'aide de différentes personnes, sans qui, jamais mon expérience n'aurait été la même. Tout d'abord, je tiens à remercier mes directeurs de maîtrise, les docteurs Serge Marchand et Isabelle Gaumond pour leurs mille et un conseils et réponses à mes 1001 questions. Leurs encouragements et leur aide m'ont permis de forger et figoler mon projet pour qu'il puisse finalement voir le jour.

Je tiens également à remercier tous mes collègues de l'équipe de recherche sur la douleur, particulièrement Émilie Paul-Savoie qui m'a fait connaître cette merveilleuse équipe.

Finalement, un merci tout spécial à ma famille, Johanne et Alain ainsi qu'à Nicolas, qui m'ont soutenu moralement tant dans les moments moins évidents que dans les moments électrisants de mon expérience. Vos encouragements et votre support ont été des plus appréciés tout au long de ces deux dernières années. Merci!

RÉFÉRENCES

- Aloisi, AM, Ceccarelli, I, Fiorenzani, P, De Padova, A.M., Massafra, C. (2004). Testosterone affects formalin-induced responses differently in male and female rats. *Neuroscience Letters*, 361, 262-4.
- Aloisi, A.M. (2003). Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. *The Clinical Journal of Pain*, 19, 168-174.
- Aloisi, A.M. (2000). Sensory effects of gonadal hormones. In R.B. Fillingim (éd.), (dir.) *Sex, Gender and Pain*, 17, (pp. 7-24). Seattle : IASP Press.
- Aloisi, A.M., Bachuiocco, V., Costantino, A., Stefani, R., Ceccarelli, I., Bertaccini, A. & Meriggiola. M.C. (2007). Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain*, 132, S60-7.
- Amandusson, A., Hallbeck, M. & Hermanson, O. (1999). Blomqvist, Estrogen-induced alterations of spinal cord enképhalin gene expression. *Pain*, 83, 243-48.
- Amanzio, M. & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific sub-systems. *The Journal of Neuroscience*, 19, 484-94.
- Anderson, M.L. & Tufic, S. (2008). The effect of testosterone on sleep and sleep disorder breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function. *Sleep Medicine Review*, 12, 365-79.
- Angst, M.S., Ramaswamy, B., Riley, E.D. & Stanski, D.R. (2000). Lumbar epidural morphine in humans and supraspinal analgesia to experimental heat pain. *Anesthesiology*, 92(2), 312-24.
- Auburn University, (2005). Endocrinology III. Reproductive endocrinology. Document téléaccessible à l'adresse URL: <http://www.auburn.edu/~bantawm/Notes/>
- Aubrun, F., Salvi, N., Coriat, P. & Riou, B. (2005). Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anaesthesiology*, 103(1), 156-60.
- Baad-Hansen, L., Poulsen, H. F., Jensen, H. M. & Svensson, P. (2005). Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*, 116, 359-365.
- Bartolami, S. (2007). Introduction à l'endocrinologie. *Cours de neurobiologie*. Document téléaccessible à l'adresse URL : <http://schwann.free.fr>

- Beck, A.T., Steer, R.A., & Garbin, M.G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8, 77-100.
- Beecher, H.K. (1955). The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*, 159(17), 1602-6.
- Bem, S.L. (1974). The measurement of psychological androgyny. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 42(2), 155-62.
- Berkley, K.J. (1997). Sex differences in pain. *Behavioral and Brain Sciences*, 20(3), 371- 80.
- Besson, J.M. & Chaouch, A. (1987). Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiological Review*, 67, 67-186
- Besson, J.M. (1992). *La douleur*. Paris: Éditions Odile Jacob.
- Bieling, P.J., Anonty, M.M., & Swinson, R. P. (1998). The STAI, Trait version : Structure and content re-examined. *Behaviour Research and Therapy*, 36(7- 8), 777-788.
- Bifegors, K. & Isacson, D. (2004). Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain – a gender perspective. *European Journal of Pain*. 8(5), 435-50.
- Bifegors, K. & Isacson, D. (2004). Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain – a gender perspective. *European Journal of Pain*. 8(5), 435-50.
- Booij, A., Biewenga-Booij, C.M., Huber-Bruning, O., Cornelis, C., Jacobs J.G. & Bijlsma, J.J. (1996). Androgens as adjuvant treatment in postmenopausal female patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55, 811-5.
- Bouhassira, D., Chitour, D., Villaneuva, L. & Le Bars, D. (1995). The spinal transmission of nociceptive information: modulation by the caudal medulla. *Neuroscience*, 69(3), 931-8.
- Bourque P. & Beaudette D. (1982). Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires. *Revue canadienne des sciences du comportement*, 14, 211-18.
- Burns, J.W., Hodsman, N.B., McLintock, T.T., Gillies, G.W., Kenny, G.N. & McArdle, C.S. (1989). The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia. A reassessment using patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*, 44(1), 2-6.

- Campbell, T.S., Hughes, J.W., Girdler, S.S., Maixner, W. & Sherwood, A. (2004). Relationship of ethnicity, gender and ambulatory blood pressure to pain sensitivity: effects of individualized pain rating scales. *Journal of Pain*, 5, 183-91.
- Carter, L.E., McNeil, D.W., Vowles, K.E., Sorrell, J.T., Turk, C.L., Ries, B.J. & Hopko, D.R. (2002). Effects of emotion on pain reports, tolerance and physiology. *Pain Research & Management*, 7, 21-30.
- Ceccarelli, I., Scaramuzzino, A., Massafra, C. & Aloisi, A.M. (2003). The behavioral and neuronal effects induced by repetitive nociceptive stimulation are affected by gonadal hormones in male rats. *Pain*, 104, 35-47
- Cepeda, M.S. & Carr, D.B., (2003). Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesthesia and Analgesia*, 97, 1464-8.
- Ceranoglu, T. A. & Stern, T. A. (2006). Posttraumatic stress disorder in the child of an adult burn victim: A case report and review of the literature. *Journal of Intensive Care Medicine*, 21, 316-319.
- Chia, Y.Y., Chow, L.H., Hung, C.C., Liu, K., Ger, L.P. & Wang, P.N. (2002). Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 49(3), 249-55.
- Choate, J., Slayden, O.D. and Resko, J.A. (1998). Immunocytochemical localization of androgen receptors in brains of developing and adult male rhesus monkeys. *Endocrine*, 8(1), 51-60.
- Craft, R.M. (2003). Sex differences in opioid analgesia: "From mouse to man". *The Clinical Journal of Pain*, 19, 175-86.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F. & Eelen, P. (1998). When somatic information threatens, catastrophic thinking enhances attentional interference. *Pain*, 75, 187- 98.
- Cupisti, S., Dittrich, R., Binder, H., Kajaia, N., Hoffman, I., Maltaris, T., Beckman, M.W. and Mueller, A. (2007). Influence of body mass index on measured and calculated androgen parameters in adult women with hirsutism and PCOS. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 115(6), 380-6.
- Dao, T.T. and LeResche, L. (2000). Gender differences in pain. *Journal of Orofacial Pain*, 14(3), 169-84.

- De la Fuentefernández, R. & Stessol, A.J. (2002). The biochemical bases for reward. Implications for the placebo effect. *Evaluation & the health profession*, 25(4), 387-98.
- Delyspere, J.P., Young, M., Wilson, J.D. & McPhaul, M.J. (1992). Testosterone and 5 α -dihydrotestosterone interact differently with the androgen receptor to enhance transcription of the NMTV-CAT reporter gene. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 88, 12-22 .
- Dessein, P.H., Shipton, E.A., Joffe, B.I., Hadebe, D.P., Stanwix, A.E. & Van der Merwe, B.A. (1999). Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain*, 83(2), 313-9.
- Dreger, R.M., & Brabham, J.L. (1987). Two clinical validation studies on the state form and types of reliability of the trait form of the STAI. *Multivariate Experimental Clinical Research*, 8(2), 195-209.
- Drossman, D.A., Powell, D.W. and Sessions, J.T. (1977). The irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 73, 811-22.
- Dubois, M. Analyse des données en sciences cliniques (SCL-718). Notes de cours, Programme de Sciences Cliniques, Automne 2008, p. 95.
- Duval, P., Lenoir, V., Moussasoui, S., Garret, C. & Kerdelhue, B. (1996). Substance P and neurokinin A variations throughout the rat estrous cycle; comparison with ovariectomized and male rat: II. Trigeminal nucleus and cervical spinal cord. *Journal of Neuroscience Research*, 45, 610-16.
- Edwards, R.R., Ness, T.J., Weigent, D.A. & Fillingim, R.B. (2003). Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain*, 106, 427-37.
- Edwards, R.R., Haythornthwaite, J.A., Sullivan, M.J. & Fillingim, R.B. (2004). Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain*, 111, 335-41.
- Edwards, R.R., Clifton, O.B., Bathon, J. et Haythornthwaite, J.A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*, 55(2), 325-32.
- Ellermeier, W. & Westphal, W. (1995). Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*, 61(3), 435-9.

- Farrar, J.T., Berlin, J.A. & Strom, B.L. (2003). Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25(5), 406-11.
- Farrar, J.T., Portenoy, R.K., Berlin, J.A., Kinman, J.L & Strom, B.L. (2000). Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*, 88, 287-94.
- Fearon, I., McGrath, P. J., & Achat, H. (1996). 'Booboos': the study of everyday pain among young children. *Pain*, 68, 55-62
- Feine, J.S., Bushnell, M.C., Miron, D. & Duncan, G.H. (1991). Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. *Pain*, 44(3), 255-62.
- Fields, H.L. (1987). *Pain*. New York: McGraw-Hill Book Company
- Fillingim, R.B. & Maixner, W. (1995). Gender differences in response to noxious stimuli. *Pain Forum*, 4, 209-21.
- Fillingim, R.B. (2000a). Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Current Review of Pain*, 4(1), 24-30.
- Fillingim, R. (2000b). Sex, Gender and Pain: a Biopsychosocial Framework. In R.Fillingim (Ed.), *Sex, Gender and Pain* (pp. 1-6). Seattle: IASP Press.
- Fillingim, R.B., Ness, T.J., Glover, T.L., Campbell, C.M., Hastie, B.A., Price, D.D. & Staud, R. (2005). Morphine responses and experimental pain: sex differences in side effects and cardiovascular responses but not analgesia. *The Journal of Pain*, 6(2), 116-24.
- Fisher, L., Clemente, J.T., Tambeli, C.H. (2007). The protective role of testosterone in the development of temporomandibular joint pain. *The Journal of Pain*, 8(5), 437-42.
- Flor, H. & Hermann, C. (2004). Biopsychosocial Models of Pain. In R.H. Dworkin et W.S. Breitbart (éd.), *Psychosocial Aspect of Pain: A Handbook for Health Care Providers* (pp. 47-75). Seattle : IASP Press.
- Fontayne, P., Sarrazin, P. & Famose, J.P. (2000). The bem-sex role inventory : Validation of a short version for French teenagers. *European Review of Applied Psychology*. 50(4), 405-15.
- France, C. R. & Suchowiecki, S. (1999). A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*, 81, 77-84.

- Frye, C.A. & Seliga, A.M. (2001). Testosterone increases analgesia, anxiolysis, and cognitive performance of male rats. *Cognitive, Affective & Behavioural Neuroscience*, 1(4), 371-81.
- Gallagher, D., Nies, G., & Thompson, L.W. (1982). Reliability of the Beck Depression Inventory with older adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 5, 152-153.
- Gatchel, R.J., Polatin, P.B. & Mayer, T.G. (1995). The dominant role of psychosocial risk factors in the development of chronic low back pain disability. *Spine*, 20, 2702-9.
- Gaumont, I., Arsenault, P. & Marchand, S. (2002). The role of sex hormones on formalin-induced nociceptive responses. *Brain Research*, 958, 139-145.
- Gaumont, I., Arsenault, P. & Marchand, S. (2005). Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Research*, 1052, 105-111.
- Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Revue canadienne des sciences du comportement*, 25(4), 559-578.
- Gauthier, J., Morin, C., Thériault, F. & Lawson, J.S. (1982). Adaptation française d'une mesure d'auto-évaluation de l'intensité de la dépression. *Revue québécoise de psychologie*, 3, 13-27.
- Ge, H. Y., Madeleine, P., & Arendt-Nielsen, L. (2004). Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain*, 110, 72-78.
- Ge, H. Y., Madeleine, P., & Arendt-Nielsen, L. (2005). Gender differences in pain modulation evoked by repeated injections of glutamate into the human trapezius muscle. *Pain*, 113, 134-140.
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E. & Yarnitsky, D. (2009). Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter?. *Pain*, 136, 142-9.
- Goffaux, P., Redmond, W.J., Rainville, P. & Marchand, S. (2007). Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects. *Pain*, 130(1-2), 137-43.
- Goodman & Gilman (2006). (dir.), *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 11th edition (p. 1501). New-York: McGraw Hill Cie.

- Gordon, N.C., Gear, R.W., Heller, P.H., Paul, S., Miaskowski, C & Levine, J.D. (1995). Enhancement of morphine analgesia by the GABAB agonist baclofen. *Neuroscience*, 69, 345-9.
- Greendale, G.A., Edelstein, S & Barrett-Connor, E. (1997). Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho-Bernado study. *Journal of Bone Mineral Research*, 12, 1833-43.
- Greenspan, J.D., Craft, R.M., LeResche, L., Aredt-Nielsen, L. *et al.*, (2007). Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain*, 132, 26-45.
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E. *et al.* (2008). Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*, 136, 142-149.
- Hau, M., Dominguez, O.A., Evrard, H.C. (2004). Testosterone reduces responsiveness to nociceptive stimuli in a wild bird. *Hormones and Behavior*, 46, 165-70.
- Heinen, E. (2006). Les glandes endocrines. Centre d'immunologie de l'Université de Liège. Document téléaccessible à l'adresse URL : <http://www.ulg.ac.be/>
- Henderson, L.P. (2007). Steroid modulation of GABAA receptor-mediated transmission in the hypothalamus: Effects on reproductive function. *Neuropharmacology*, 52, 1439-53.
- Henderson, L.P., Penatti, C.A.A., Jones, B.L., Yand, P. and Clark, A.S. (2006). Anabolic androgenic steroids and forebrain gabaergic transmission. *Neuroscience*, 138, 793-9.
- Henry, J.L., Yashpal, K., Pitcher, G.M. and Coderre, T.J. (1999). Physiological evidence that the "interphase" in the formalin test is due to active inhibition, *Pain*, 82, 57-63.
- Holmes, T.H. & Rahe, R.H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213-8.
- Fields, H. (1987). Pain. McGraw-Hill Book Company : New-York, USA, p.26
- Jasmin, L., Wu, M.V., Ohara, P.T. (2004). GABA puts a stop to pain. *Current Drug Targets – CNS & Neurological Disorders*, 3, 487-505.
- Jessell, T. & Kelly, D. (1991). Pain and analgesia. *Principles of neural sciences (third edition)*, p. 385-99

- Jones, A., Spindler, H., Jorgensen, M.M. & Zachariae, R. (2002). The effect of situation-evoked anxiety and gender on pain report using the cold pressor test. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43, 307-13
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P. & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114, 295-302.
- Kabacoff, R. I., Segal, D.L., Hersen, M., & Van Hasselt, V.B. (1997). Psychometric properties and diagnostic utility of the BAI and STAI with older adult psychiatric patients. *Journal of Anxiety Disorders*, 11(1), 33-47.
- Kadi, F. (2008). Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), 522-8.
- Kapoor, D., Malkin, C.J., Channer, K.S. & Jones, T.H. (2005). Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clinical Endocrinology*, 63, 239-50.
- Kandel, E.R. (1985). Central representations of pain and analgesia. *Principles of Neural Science*, 331-43.
- Kawata, M. (1995). Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neuroscience. Research*, 24, 1-46.
- Kaye, M. (2007). Mal de mâle. *Le magazine santé canadienne*, septembre-octobre, Document téléaccessible à l'adresse URL: http://www.canadian-health.ca/1_6/34_f.html
- Keefe, F.J., Lefebvre, J.C., Egert, J.R., Affleck, G., Sullivan, M.J. & Caldwell, D.S. (2000). The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *Pain*, 87, 325-34.
- Kelly, A.M. (2001). The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emergency Medicine Journal*, 18, 205-7.
- Kest, B., Sarton, E. & Dahan, A. (2000). Gender differences in opioid-mediated analgesia : animal and human studies. *Anesthesiology*, 93, 539-47.
- Kienitz, T. & Quinkler, M. (2008). Testosterone and blood pressure regulation. *Kidney and Blood Pressure Regulation*, 31(2), 71-9.
- Klimek, A. (1985). Use of testosterone in the treatment of cluster headache. *European Neurology*, 24, 53-6.

- Klonoff, E.A., Landrine, H. & Brown, M. (1993). Appraisal and response to pain may be a function of its bodily location. *Journal of Psychosomatic Response*, 37(6), 661-70.
- Koch, H. (1986). The management of chronic pain in office-based ambulatory care: National Ambulatory Medical Care Survey. *Advance Data, Department of Health and Human Services*, 123, 1-12
- Larivière, M., Goffaux, P., Marchand, S. & Julien, N. (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clinical Journal of Pain*, 23, 506-10.
- Lautenbacher, S. & Rollman G.B. (1993). Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain*, 53(3), 255-64.
- Lazovic, G., Radivojevic, U., Milicevic, S. And Spremovic, S. (2007). Influence of adiposity on leptin, LH and androgen levels in lean, overweight and obese PCOS patients. *International Journal of Fertility and Women's medicine*, 52(2-3), 82-8.
- Lechner, D.E., Bradbury, S.F. & Bradley, L.A. (1998). Detecting sincerity of effort: a summary of methods and approaches. *Physical therapy*, 78, 867-88.
- Le Bars, D. & Willer, J.C. (2004). Physiologie de la douleur. *EMC – Anesthésie et Réanimation*, I, 227-266.
- Le Bars, D., Dickenson, A.H. & Besson, J.M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6(3), 305-27.
- Lichtenstein, M.J., Yarnell, J.W., Elwood, P.C., Beswick, A.D., Sweetnam, P.M., Marks, V., Teale, D., Riad-Fahmy, D. (1987). Sex hormones, insulin, lipids and prevalent ischemic heart disease. *American Journal of Epidemiology*, 126, 647-57.
- Lima, N., Cavaliere, H., Knobel, M., Halpern, A. Et Medeiros-Neto, G. (2000). Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *International Journal of Obesity*, 24(11), 1433-7.
- Loyd, D.R. and Murphy, A.Z. (2008). Androgen and estrogen receptor localization on periaqueductal gray neurons projecting to the rostral ventromedial medulla in the male and female rat. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 36, 216-26.
- Maixner, W. (1991). Interactions between cardiovascular and pain modulatory systems: Physiological and pathophysiological implications. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2, 2-12.

- Maixner, W. & Humphrey, C. (1993). Gender differences in pain and cardiovascular responses to forearm ischemia. *Clinical Journal of Pain*, 9(1), 16-25
- Maixner, W., Fillingim, R.B., Kincaid, S. Sigurdsson, A. & Harris, M.B. (1997). Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosomatic Medicine*, 59, 503-11.
- Marchand, S., Bonapace, J. & Pépin, C. (1997). The role of olfaction in mood and pain perception. *Society for Neuroscience*, New Orleans
- Marchand, S. (2005a). Les douleurs d'origine centrale : quand la douleur est entre les deux oreilles. *Le Clinicien*, 20(2), 59-62.
- Marchand, S. (2005b). Neurophysiologie de la douleur. In P. Beaulieu (dir.), *Pharmacologie de la douleur* (p.3-38). Québec : Presses de l'université de Montréal.
- Marchand, S. (2008). The physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34, 285-309
- Marchand, S. (2009). *Le phénomène de la douleur*. 2^e édition, Chenelière/McGraw-Hill : Montréal, Canada, p.192
- Marieb, E.N. (1999). *Anatomie et physiologie humaine* (p. 415-621). St-Laurent: Éditions du Renouveau Pédagogique Inc. (2^e éd.).
- Mcintyre, P.E., & Jarvis, D.S. (1996). Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain*, 64, 357-64.
- Melzack, R. Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms : a new theory. *Sciences*, 150, 971-9.
- Merskey, H. & Bogduk, N. (1994). Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle.
- Miaskowski, C., & Levine, J.D. (1999). Does opioid analgesia show a gender preference for females? *Pain Forum*, 8, 34-44.
- Millan, M.J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66, 355-474.
- Miyata, Y. and Otsuka, M.J. (1975). Quantitative histochemistry of gamma-aminobutyric acid in cat spinal cord with special reference to presynaptic inhibition. *Journal of Neurochemistry*, 25(3), 239-44.
- Mogil, J.S., Wilson, S.G., Chesler, E.J., Rankin, A.L., Nemmani, K.V, Larivière, W.R. et al. (2003). The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific

- mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 4867-72.
- Moulin, D.E., Clark, A.J., Speechley, M. & Morley-Forster, P.K. (2002). Chronic pain in Canada-prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Research and Management*, 7(4), 179-84
- Murphy, S., Khaw, K.T., Cassidy, A. & Compston, J.E. (1993). Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner*, 20, 133-40.
- Murphy, A.X., Shupnik, M.A. and Hoffman, G.E. (1999). Androgen and estrogen receptor distribution in the periaqueductal gray of the male rat. *Hormones and Behavior*, 36, 98-108.
- Myers, C.D., Robinson, M.E., Riley, J.L., III & Sheffield, D. (2001). Sex, gender and blood pressure: contributions to experimental pain report. *Psychosomatic Medicine*, 63, 545-50.
- Oei, T.P., Evans, L., & Crook, G.M. (1990). Utility and validity of the STAI with anxiety disordered patients. *British Journal of Clinical Psychology*, 29(4), 429-432.
- Osuna, J.A., Gomez-Pérez, R., Arata-Bellabarba, G. and Villaroel, V. (2006). Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Archives of Andrology*, 52(5), 355-61.
- Pfaff, D.W., McEwen, B.S. (1983). Actions of estrogens and progestins on nerve cells. *Science*, 219, 808-14.
- Pichot, P. & Lempérière, T. (1964). Analyse factorielle d'un questionnaire d'auto-évaluation des symptômes dépressifs. *Revue de psychologie appliquée*, 14, 15-29
- Polly, E.B., Esses, D., Birnbaum, A., Chang, A.K., Schechter, C. & Gallagher, E.J. (2008). Response to morphine in male and female patients: analgesia and adverse events. *Clinical Journal of Pain*, 24, 192-8.
- Pottelberg, V., Braeckman, L., De Backer, D., De Backer, G. & Kaufman, J.M. (2003). Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein in middle age men. *Atherosclerosis*, 166, 95-102.
- Price, D.D., McGrath P.A. & Buckingham, B. (1983). The validation of BAS as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17(1), 45-56.

- Price, D.D. (1999). Primary afferent and dorsal horn mechanisms of pain. In: Price DD, editor. *Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia*. New York: Raven Press; p. 71-96
- Quiton, R. L. & Greenspan, J. D. (2007). Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation. *Pain*, 132, S134-S149.
- Rainville, P., Hofbauer, R.K., Paus, T., Duncan, G.H., Bushnell, M.C & Price, D.D. (1999). Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11(1), 110-25.
- Randich, A. & Maixner, W. (1984). Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 8, 343-67.
- Riley, J.L. 3rd, Robinson, M.E., Wise, E.A. & Price, D.D. (1999). A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*, 81(3), 225-35.
- Robin, J.M. (2000). La testostérone, ses précurseurs et ses promoteurs naturels. *Nutranews*, 7, 7-12.
- Robinson, J.E. & Short, R.V. (1977). Changes in breast sensitivity at puberty, during the menstrual cycle, and at parturition. *British Medical Journal*, 1, 1188-91.
- Robinson, M.E., Riley, J.L. 3rd, Brown, F.F. & Gremillion, H. (1998). Sex differences in response to cutaneous anesthesia: a double blind randomized study. *Pain*, 77(2), 143-9.
- Robinson, M.E., Riley, J.L. 3rd, Myers, C.D., Papas, R.K., Wise, E.A., Waxenberg, L.B. & Fillingim, R.B. (2001). Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *Journal of Pain*, 2, 251-7.
- Roger, B., Fillingim, R.B. & Maixner, W. (1995). The influence of resting blood pressure and gender on pain responses. *Psychomatic Medicine*, 58, 326-32.
- Rosier, E.M., Iadarola, M.J. & Coghill, R.C. (2002). Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain*, 98 (1-2), 205-16.
- Serrao, M., Rossi, P., Sandrini, G., Parisi, L., Amabile, G. A., Nappi, G., Pierelli, F. (2004). Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, 112, 353-360.
- Service de biochimie du centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
- Shan, L.X., Rodriguez, M.C. and Jänne, O.A. (1990). Regulation of androgen

- receptor protein and mRNA concentrations by androgens in rat ventral prostate and seminal vesicles and in human hepatoma cells. *Molecular Endocrinology*, 4(11), 1636-46.
- Sheehan, J., McKay, J., Ryan, M., Walsh, N., O'Keefe, D. (1996). What cost chronic Pain? *Irish Medical Journal*, 89(6), 218-9
- Sidebotham, D., Dijkhuizen, M.R. & Schug, S.A. (1997). The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *Journal of Pain Symptom Management*, 14, 202-9.
- Smith, S.S., (1994). Female sex steroid hormones: from receptors to networks to performance-actions on the sensorimotor system. *Progress in Neurobiology*, 44, 55-86.
- Spielberger, C.D. (1972). Anxiety. Current trends in theory and research: Vol 1, New York, Academic press.
- Spielberger, C.D. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Palo Alto, CA : Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C.D. & Krasner, R.L. (1988). The assessment of state and trait anxiety. In Noyes RJr, Roth M, Burrow GD (eds): Handbook of anxiety, Vol 2: *Classification, Etiological Factors and Associated Disturbances*. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier, 31-51.
- Stanworth, R.D. & Jones, T.H. (2009). Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Frontiers of Hormone Research*, 37, 74-90.
- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., Jr., & Price, D. D. (2003). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*, 101, 167-174.
- Stewart, W.F., Simon, D., Shechter, A. and Lipton, R.B. (1995). Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48, 269-80.
- Tang, J. & Gibson, S.J. (2005). A psychophysical evaluation of the relationship between trait anxiety, pain perception, and induced state anxiety. *The journal of pain*, 6(9), 612-9.
- Tjolsen, A., Berge, O.G., Hunskaar, S., Rosland, J.H. & Hole, K. (1992). The Formalin Test – An evaluation of the Method. *Pain*, 51, 7-17.
- Tousignant-Laflamme, Y., Rainville, P. & Marchand, S. (2005). Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects : a gender effect. *The Journal of Pain*, 6(6), 341-7.

- Tousignant-Laflamme, Y. & Marchand, S. (2006). Sex differences in cardiac and autonomic response to clinical and experimental pain in LBP patients. *European Journal of Pain*, 10, 603-14.
- Tousignant-Laflamme, Y., Pagé, S., Goffaux, P. & Marchand, S. (2008a). An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Research*, 1230, 73-9.
- Tousignant-Laflamme, Y. (2008b). *Le rôle des hormones sexuelles dans la douleur chez des femmes saines*, Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, Sherbrooke.
- Tousignant-Laflamme, Y. & Marchand, S. (2009). Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain*, 146, 47-55.
- Tsui, S.L., Tong, W.N., Irwin, M., Ng, K.F., Lo, J.R., Chan, W.S. & Yang, J. (1996). The efficacy, applicability and side-effects of postoperative intravenous patient-controlled morphine analgesia: an audit of 1233 Chinese patients. *Anaesthesia Intensive Care*, 24 (6), 658-64.
- Unruh, A.M. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain*, 65, 123-167.
- Uptodate, (2009). *The hypothalamic-pituitary-gonadal axis*. Document téléaccessible à l'adresse suivante : www.uptodate.com
- Vierck, C.J., JR, Cannon, R.L., Fry, G., Maixner, W. & Whitsel, B.L. (1997). Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by preheated thermode. *Journal of Neurophysiology*, 78 (2), 992-1002.
- Wiesenfeld-Hallin, Z. (2005). Sex differences in pain perception. *Gender medicine*, 2(3), 137-45.
- Wikipedia. (2010), *Glandes endocrines*, Document téléaccessible à l'adresse URL : http://fr.wikipedia.org/wiki/Glande_endocrine
- Wise, E.A., Price, D.D., Myers, C.D., Heft, M.W. & Robinson, M.E. (2002). Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain*, 96, 335-42.
- Zigmond M.J., Bloom F.E., Landis S.C., Roberts J.L. & Squire L.R. (1999). *Fundamental Neuroscience*, Academic Press : San Diego, USA.
- Zumoff, B., Strain, G.W., Miller, L.K., Rosner, W., Senie, R., Seres, D.S. & Rosenfield, R.S. (1990). Plasma free and non sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity.

Journal of clinical endocrinology and metabolism, 71, 929-31.

ANNEXE 1**VALEURS DE RÉFÉRENCE DES HORMONES SEXUELLES**

Valeurs de référence des hormones sexuelles chez les hommes

Analyses	Enfants	18-39 ans	40-50 ans	50-60 ans	> 60 ans
Testostérone totale (nmol/L)	0,0 - 0,4	10 - 30			9 - 25
Testostérone libre (pmol/L)	N/A	213 - 915	198 - 761	192 - 761	192 - 761
Testostérone biodis. (nmol/L)	N/A	4,6 - 18,8	4,0 - 15,6	3,9 - 15,6	3,9 - 15,5
Oestradiol (pmol/L)	N/A	28 - 156			
SHBG (nmol/L)	52,0 - 218,6	12 - 46		12 - 42	
DHEAS (vmol/L)	N/A	4,0 - 16,2			
FSH (UI/L)	0 - 2,5	1,5 - 12,4			
LH (UI/L)	0 - 11,8	1,7 - 8,6			

Valeurs de référence des hormones sexuelles chez les femmes

Analyses	Enfants	Folliculaire	Ovulatoire	Lutéale	Ménopause
Testostérone totale (nmol/L)	0 - 0,4	0,7 - 2,8			
Testostérone libre (pmol/L)	N/A	0 - 58			
Testostérone biodis. (nmol/L)	N/A	0 - 1,2			
Estradiol (pmol/L)	0 - 100	46 - 607	315 - 1828	161 - 774	0 - 201
SHBG (nmol/L)	52,0 - 218,6	22 - 104			
DHEAS (vmol/L)	N/A	1,1 - 9,2			0,9 - 1,5
FSH (UI/L)	0 - 3,3	3,5 - 12,5	1,7 - 8,0	5 - 21,5	25 - 135
LH (UI/L)	0 - 13,7	2,4 - 12,6	1,0 - 11,4	14 - 96	8 - 59

Tirées de <http://www.lab.chus.qc.ca>

ANNEXE 2
QUESTIONNAIRE ÉTAT DE SANTÉ



Des gens de soins et d'excellence

Centre hospitalier universitaire de
Sherbrooke

Questionnaire sur l'état de santé des sujets sains

Est-ce que vous répondez à ce questionnaire avec de l'aide : oui ☐ non ☐

Si oui, inscrire le nom et le lien de cette personne _____

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Sexe : F ☐ M ☐ Âge : _____ Origine ethnique : _____

État civil : célibataire ☐ marié ☐ divorcé ☐
en union libre ☐ séparé ☐ veuf ☐

Personnes à charge (indiquez le nombre) : enfant(s) _____ parent(s) _____ autres _____

Scolarité complétée : primaire ☐ secondaire ☐ collégial ☐ universitaire ☐

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS

Êtes-vous ? droitier ☐ gaucher ☐ les deux ☐

Avez-vous du mal à dormir ? oui ☐ non ☐

Combien d'heures dormez-vous ? 1) la nuit ? _____ heures 2) le jour ? _____ heures

Fumez-vous ? oui ☐ non ☐

Si oui, combien de cigarettes par jour ? _____

Avez-vous déjà fumé ? oui ☐ non ☐ Si oui, cessé depuis ? _____

Taille : _____ Poids : _____

Cocher la fréquence à laquelle vous consommez des boissons alcoolisées :

Jamais	<input type="checkbox"/>	2-3 fois par semaine	<input type="checkbox"/>
Moins d'une fois par mois	<input type="checkbox"/>	4 fois ou plus par semaine	<input type="checkbox"/>
2-4 fois par mois	<input type="checkbox"/>	tous les jours	<input type="checkbox"/>

Quels nombre de consommation prenez-vous par semaine ? : _____

Au cours de la dernière année, combien de fois avez-vous pris 5 consommations ou plus dans une même occasion ? _____

Consommez-vous des drogues (marijuana, hashich, cocaïne, héroïne, etc?)

oui ☐ non ☐

Si oui, laquelle ? _____

Si non, avez-vous déjà consommé ? oui ☐ non ☐

Si vous consommez, cocher la fréquence à laquelle vous consommez :

Jamais	<input type="checkbox"/>	2-3 fois par semaine
<input type="checkbox"/>		
Moins d'une fois par mois	<input type="checkbox"/>	4 fois ou plus par semaine
<input type="checkbox"/>		
2-4 fois par mois	<input type="checkbox"/>	tous les jours
<input type="checkbox"/>		

EMPLOIS & COMPENSATION

Quel est ou a été votre emploi (titre / fonctions)? _____

Quelle est votre situation actuelle en ce qui concerne l'emploi?

Temps plein ☐ Temps partiel ☐ Retraité ☐ Sans emploi ☐ Aux études ☐

Si vous êtes en arrêt de travail ou sans emploi :

Avez-vous essayé de retourner au travail? oui ☐ non ☐

Si oui, s'agissait-il du même emploi? oui ☐ non ☐

Recevez-vous des indemnités de remplacement de revenu? oui ☐ non ☐

Comment percevez-vous le degré d'exigence de votre travail au niveau physique?

Sédentaire ☐ Léger ☐ Moyen ☐ Lourd ☐ Très lourd ☐

Comment percevez-vous le degré d'exigence de votre travail au niveau psychologique?

Léger ☐ Moyen ☐ Lourd ☐

Avez-vous une réclamation actuellement en cours par rapport à votre problématique?

Oui ☐ non ☐

Spécifiez : SAAQ ☐ CSST ☐ Autre assurance : _____

Y a-t-il eu des litiges avec votre réclamation? _____

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Cochez la ou les cases vous concernant et spécifiez au besoin :

Maladies actuelles / diagnostic présent _____

Allergies oui ☐ non ☐ _____

Maladies passées oui ☐ non ☐ _____

Chirurgies oui ☐ non ☐ _____

Implants
(pacemaker) oui ☐ non ☐ _____

Traumatismes majeurs oui ☐ non ☐ _____
(ex. : accident de la route,
chute, etc.) _____

MÉDICATION

Inscrivez **tous** les médicaments que vous prenez présentement (prescrit, non prescrit, produits naturels, médecine chinoise ou autre)

Nom du médicament	Dose	Indication	Début
-------------------	------	------------	-------

Inscrivez tous les médicaments que vous avez pris **dans le passé, spécifiquement pour la douleur** (prescrit, non prescrit, produits naturels, médecine chinoise ou autre)

Nom du médicament	Dose	Indication	Début

ACTIVITÉS PHYSIQUES

Combien de fois avez-vous pratiqué des activités physiques de 20 à 30 minutes par séance (ou plus) au cours des 3 derniers mois?:

Jamais

☐

Moins d'une fois par mois

☐

2-4 fois par mois

☐
☐

2-3 fois par semaine

☐

4 fois ou plus par semaine

☐

tous les jours

ANNEXE 3**QUESTIONNAIRE BEM SEX ROLE INVENTORY (BSRI)**

Questionnaire BSRI

Les énoncés suivants peuvent servir à décrire ce que vous pensez de vous-même. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ce qui compte, c'est comment vous vous décrivez vous-même. Pour chacun des énoncés suivants, indiquez dans l'espace approprié jusqu'à quel point l'énoncé vous décrit en vous servant de l'échelle suivante :

1	2	3	4	5	6	7
Jamais ou presque jamais vrai	Habituellement pas vrai	Quelquefois mais rarement vrai	Vrai à l'occasion	Souvent vrai	Habituellement vrai	Toujours ou presque toujours vrai

Dans l'espace approprié, indiquez pour chaque énoncé le chiffre correspondant à votre choix.

1. Indépendant(e)		31. Prend des décisions	
2. Complaisant(e)		32. Compatissant(e)	
3. Serviable		33. Sincère	
4. Défend ses croyances		34. Se suffit à soi-même	
5. De bonne humeur		35. Avide d'apaiser la peine	
6. Maussade		36. Vaniteux(se)	
7. Autonome		37. Dominant(e)	
8. Timide		38. Ayant une voix douce	
9. Conscientieux(se)		39. Aimable	
10. Athlétique		40. Masculin(e)	
11. Affectueux(se)		41. Chaleureux(se)	
12. Théâtral(e)		42. Solonnel(le)	
13. Assuré(e)		43. Enclin à prendre des décisions	
14. Louangeable		44. Tendre	
15. Heureux(se)		45. Amical(e)	
16. Personnalité forte		46. Agressif(ve)	
17. Loyal(e)		47. Facile à duper	
18. Imprévisible		48. Inefficace	
19. Énergique		49. Agit comme un leader	
20. Féminin(e)		50. Enfantin(e)	
21. Sûr(e)		51. Souple	
22. Analytique		52. Individualiste	
23. Sympathique		53. N'utilise pas de langage dur	
24. Jaloux(se)		54. Non méthodique	
25. Ayant des habiletés de leadership		55. Compétitif(ve)	
26. Sensible aux besoins des autres		56. Aime les enfants	
27. Véridique		57. A du tact	
28. Prêt à prendre des risques		58. Ambitieux(se)	
29. Compréhensif(ve)		59. Doux(ce)	
30. Réservé(e)		60. Conventionnel(le)	

ANNEXE 4**QUESTIONNAIRE RÔLE DU SEXE DANS LES ATTENTES ENVERS LA DOULEUR
(RSAD)**

Rôle du sexe dans les attentes envers la douleur (RSAD)

Veuillez couper d'un trait chaque ligne ci-dessous afin d'indiquer comment vous évaluez votre sensibilité à la douleur. Le niveau de sensibilité à la douleur fait référence au temps qu'il faut, par exemple à la suite d'une blessure, avant qu'une personne éprouve de la douleur. La sensibilité à la douleur est particulière à chaque individu. Par exemple, deux personnes ayant le même type de blessure physique peuvent éprouver de la douleur à différents moments suivant la blessure.

1. Comparé à une femme typique, votre sensibilité à la douleur est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande
2. Comparée à un homme typique, votre sensibilité à la douleur est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande
3. Comparée à une femme typique, la sensibilité à la douleur d'un homme typique est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande
4. Comparée à un homme typique, la sensibilité à la douleur d'une femme typique est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande

Veuillez couper d'un trait chaque ligne ci-dessous afin d'indiquer comment vous estimez votre tolérance face à la douleur. Le niveau de tolérance à la douleur fait référence au temps qui passe avant qu'une personne qui éprouve de la douleur cherche à la soulager. Les niveaux d'endurance à la douleur peuvent aussi être particuliers à chaque individu. Par exemple, deux personnes qui ont mal à la tête peuvent chacune tolérer la douleur pour une durée de temps différente avant de décider de prendre de l'aspirine.

5. Comparée à une femme typique, votre tolérance à la douleur est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande
6. Comparée à un homme typique, votre tolérance à la douleur est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande
7. Comparée à une femme typique, la tolérance à la douleur d'un homme typique est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande
8. Comparée à un homme typique, la tolérance à la douleur d'une femme typique est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande

Veuillez couper d'un trait chaque ligne ci-dessous afin de montrer comment vous estimez votre volonté à parler de la douleur. La volonté à parler de la douleur fait référence à l'habitude de parler de son expérience de la douleur à une autre personne.

9. Comparé à une femme typique, votre volonté à parler de la douleur est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande
10. Comparé à un homme typique, votre volonté à parler de la douleur est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande
11. Comparé à une femme typique, la volonté d'un homme typique à parler de sa douleur est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande
12. Comparé à un homme typique, la volonté d'une femme typique à parler de sa douleur est
Beaucoup moins grande _____ Beaucoup plus grande

ANNEXE 5**QUESTIONNAIRE INVENTAIRE DE BECK**

HUMEUR (BECK)

Dans chaque groupe de texte, cochez la ou les phrases qui s'appliquent à **votre situation actuelle**.

- ☐ Je ne me sens pas triste
- ☐ Je me sens triste
- ☐ Je suis tout le temps triste et je ne peux m'en sortir
- ☐ Je suis si triste que je ne peux le supporter

- ☐ Je ne suis pas particulièrement découragé(e) par l'avenir
- ☐ Je me sens découragé(e) par l'avenir
- ☐ J'ai l'impression de n'avoir aucune attente dans la vie
- ☐ J'ai l'impression que l'avenir est sans espoir et que les choses ne peuvent s'améliorer

- ☐ Je ne me considère pas comme un(e) raté(e)
- ☐ J'ai l'impression d'avoir subi plus d'échecs que le commun des mortels
- ☐ Quand je pense à mon passé, je ne vois que des échecs
- ☐ J'ai l'impression d'avoir complètement échoué dans la vie

- ☐ Je retire autant de satisfaction de la vie qu'auparavant
- ☐ Je ne retire plus autant de satisfaction de la vie qu'auparavant
- ☐ Je ne retire plus de satisfaction de quoi que ce soit
- ☐ Tout me rend insatisfait et m'ennuie

- ☐ Je ne me sens pas particulièrement coupable
- ☐ Je me sens coupable une bonne partie du temps
- ☐ Je me sens coupable la plupart du temps
- ☐ Je me sens continuellement coupable

- ☐ Je n'ai pas l'impression d'être puni(e)
- ☐ J'ai l'impression que je pourrais être puni(e)
- ☐ Je m'attends à être puni(e)
- ☐ J'ai l'impression d'être puni(e)

- ☐ Je n'ai pas l'impression d'être déçu(e) de moi
- ☐ Je suis déçu(e) de moi
- ☐ Je suis dégoûté(e) de moi
- ☐ Je me haïs

- ☐ Je n'ai pas l'impression d'être pire que quiconque
- ☐ Je suis critique de mes faiblesses ou de mes erreurs
- ☐ Je me blâme tout le temps pour mes erreurs
- ☐ Je me blâme pour tous les malheurs qui m'arrivent

- ☐ Je ne pense aucunement à me suicider
- ☐ J'ai parfois l'idée de me suicider, mais je n'irais pas jusqu'à passer aux actes
- ☐ J'aimerais parfois me suicider
- ☐ J'aimerais me suicider si j'en avais l'occasion

- ☐ Je ne pleure pas plus qu'à l'ordinaire
- ☐ Je pleure plus qu'avant
- ☐ Je pleure continuellement maintenant
- ☐ Avant, je pouvais pleurer, mais maintenant, j'en suis incapable

- ☐ Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant qu'auparavant
- ☐ Je suis agacé(e) ou irrité(e) plus facilement qu'auparavant
- ☐ Je suis continuellement irrité(e)
- ☐ Je ne suis plus du tout irrité(e) par les choses qui m'irritaient auparavant

- ☐ Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les gens
- ☐ Je suis moins intéressé(e) par les gens qu'autrefois
- ☐ J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les gens
- ☐ J'ai perdu tout intérêt pour les gens

- ☐ Je prends des décisions aussi facilement qu'avant
- ☐ Je remets des décisions beaucoup plus qu'auparavant
- ☐ J'ai beaucoup plus de difficulté à prendre des décisions qu'auparavant
- ☐ Je ne peux plus prendre de décisions

- ☐ Je n'ai pas l'impression que mon apparence soit pire qu'auparavant
- ☐ J'ai peur de paraître plus vieux (vieille) peu attrayant(e)
- ☐ J'ai l'impression qu'il y a des changements permanents qui me rendent peu attrayant(e)
- ☐ J'ai l'impression d'être laid(e)

- ☐ Je peux travailler aussi bien qu'avant
- ☐ Il faut que je fasse des efforts supplémentaires pour commencer quelque chose
- ☐ Je dois me secouer très fort pour faire quoi que ce soit
- ☐ Je ne peux faire aucun travail

- ☐ Je dors aussi bien que d'habitude
- ☐ Je ne dors pas aussi bien qu'avant
- ☐ Je me lève une à deux heures plus tôt qu'avant et j'ai du mal à me rendormir
- ☐ Je me réveille plusieurs heures plus tôt qu'avant et je ne peux me rendormir

- ☐ Je ne me sens pas plus fatigué(e) qu'à l'accoutumé
- ☐ Je me fatigue plus souvent qu'auparavant
- ☐ Je me fatigue pour un rien
- ☐ Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit

- ☐ Mon appétit n'est pas pire que d'habitude
- ☐ Mon appétit n'est pas aussi bon qu'il était
- ☐ Mon appétit a beaucoup diminué
- ☐ Je n'ai plus d'appétit du tout

- ☐ Je n'ai pas perdu de poids dernièrement
- ☐ J'ai perdu plus de 5 livres
- ☐ J'ai perdu plus de 10 livres
- ☐ J'ai perdu plus de 15 livres

Je suis présentement un régime : Oui _____ Non _____

- ☐ Ma santé ne me préoccupe pas plus de d'habitude
 - ☐ Je suis préoccupé(e) par des problèmes de santé comme les douleurs, les maux d'estomac ou la constipation
 - ☐ Mon état de santé me préoccupe beaucoup et il m'est difficile de penser à autre chose
 - ☐ Je suis tellement préoccupé(e) par mon état de santé qu'il m'est impossible de penser à autre chose
-
- ☐ Je n'ai remarqué récemment aucun changement dans mon intérêt pour le sexe
 - ☐ J'ai moins de désirs sexuels qu'auparavant
 - ☐ J'ai maintenant beaucoup moins de désirs sexuels
 - ☐ J'ai perdu tout désir sexuel

ANNEXE 6**QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION PERSONNELLE (IASTA – Y1)**

STAI – Y1

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés que les gens ont déjà utilisés pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis en encerclant le chiffre approprié à droite de l'énoncé, indiquez comment vous vous sentez **maintenant**, c'est-à-dire **à ce moment précis**. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé ou l'autre mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez **présentement**.

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
Je me sens calme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens en sécurité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis tendu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens surmené	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens tranquille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens bouleversé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis préoccupé actuellement par des malheurs possibles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens comblé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens effrayé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens à l'aise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens sûr de moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens nerveux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis affolé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens indécis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis détendu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens satisfait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis préoccupé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens tout mêlé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je sens que j'ai les nerfs solides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 7**QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION PERSONNELLE (IASTA – Y2)**

STAI – Y2

Lisez chaque énoncé, puis en encerclant le chiffre approprié à droite de l'énoncé, indiquez comment vous vous sentez **en général**. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé ou l'autre mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez **en général**.

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
Je me sens bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens nerveux et agité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens content de moi-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je voudrais être aussi heureux que les autres semblent l'être	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai l'impression d'être un raté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens reposé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis d'un grand calme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je sens que les difficultés s'accumulent au point où je n'arrive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je m'en fait trop pour des choses qui n'en valent pas vraiment la peine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis heureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai des pensées troublantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je manque de confiance en moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens en sécurité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prendre des décisions m'est facile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je sens que je ne suis pas à la hauteur de la situation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis satisfait (e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des idées sans importance me passent par la tête et me tracassent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je prend les désappointements tellement à cœur que je n'arrive pas à	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis une personne qui a les nerfs solides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je deviens tendu ou bouleversé quand je songe à mes préoccupations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 8**ÉCHELLE INDICIELLE DE STRESS**

Pour évaluer vos facteurs de stress, cochez la ou les cases vous concernant si vous avez vécu l'un des événements énumérés ci-dessous au cours des 12 derniers mois :

1. ☐ Mort du conjoint
2. ☐ Divorce
3. ☐ Séparation
4. ☐ Incarcération ou mis en institution
5. ☐ Décès d'un proche parent
6. ☐ Blessure ou maladie grave
7. ☐ Mariage
8. ☐ Congédiement
9. ☐ Réconciliation avec le conjoint
10. ☐ Mise à la retraite
11. ☐ Modification de la santé ou du comportement d'un proche parent
12. ☐ Grossesse
13. ☐ Problèmes sexuels
14. ☐ Croissance de la famille (naissance, adoption, retour d'un aîné, etc.)
15. ☐ Changement commercial majeur (fusion, réorganisation, faillite, etc.)
16. ☐ Changements financiers importants (perdre, gagner beaucoup d'argent)
17. ☐ Décès d'un ami intime
18. ☐ Changement de carrière
19. ☐ Augmentation ou diminution marquée des querelles avec le conjoint (au sujet des enfants, des habitudes de vie, etc.)
20. ☐ Négociation d'une hypothèque de plus de 10 000 \$
21. ☐ Saisie d'une hypothèque ou rappel d'un prêt
22. ☐ Modification importante des responsabilités au travail (promotion, rétrogradation, transfert)
23. ☐ Départ d'un enfant (mariage, université, etc.)
24. ☐ Difficultés avec la belle-famille
25. ☐ Triomphe personnel
26. ☐ Conjoint qui prend ou laisse un travail hors de la maison
27. ☐ Début ou fin d'études régulières
28. ☐ Changement profond dans les conditions de vie (achat d'une maison, rénovation, détérioration de la maison ou du quartier)
29. ☐ Nouvelles habitudes personnelles (vêtements, manières, associations)
30. ☐ Problèmes avec son patron
31. ☐ Modification importante des heures ou des conditions de travail
32. ☐ Déménagement
33. ☐ Changement d'école
34. ☐ Modification de la nature ou du nombre de ses divertissements
35. ☐ Modification de ses activités religieuses (augmentation ou diminution)
36. ☐ Modification de ses activités sociales (clubs, danse, cinéma, visites)
37. ☐ Négociation d'un prêt de moins de 10 000 \$
38. ☐ Modification importante de ses habitudes de sommeil
39. ☐ Augmentation ou diminution du nombre des réunions familiales
40. ☐ Nouvelles habitudes alimentaires (augmentation ou diminution de la quantité absorbée, nouvelles heures ou nouvel environnement)
41. ☐ Vacances

- 42. ☐ Noël
- 43. ☐ Infractions mineures (au code de la route, par exemple), etc.